

DIETHARD AMELUNG



IAGNOSTICUL ENZIMATIC

AL BOLILOR INTERNE

EDITURA MEDICALA



D IAGNOSTICUL ENZIMATIC AL BOLILOR INTERNE

Dr. DIETHARD AMELUNG
docent al Clinicii I medicale,
Academia de medicină din Düsseldorf



EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI - 1965

Traducere: dr. TEODOR GHEORGHIU

FERMENTDIAGNOSTIK INTERNER ERKRANKUNGEN

von

Dr. DIETHARD AMELUNG

Privatdozent an der 1. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Akademie Düsseldorf

Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1964

Denumirile de produse, care reprezintă în același timp și mărci depuse, nu au fost menționate în mod special; de aici nu rezultă însă că este vorba de denumiri comerciale libere. De asemenea, nu s-a notat prezența brevetelor sau mostrelor medicale.

Editura își rezervă toate drepturile, în special referitoare la multiplicarea, difuzarea sau traducerea prezentei lucrări. Este interzisă reproducerea oricărei părți a acesteia prin fotocopie, microfilm sau alte procedee, fără acordul în scris al editurii.

Copyright Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964 — Printed in Germany.

Culegero și tipar: D. Lauk, Altensteig.

Dedic această carte
— cu stimă și recunoștință —
maestrilor mei
Prof. dr. Paul Martini
(Bonn)
și
Prof. dr. Franz Grosse-Brockhoff
(Düsseldorf)



CUVÎNT ÎNAINTE

Determinarea activității serice a fermenților care a devenit, în ultimii ani, de o importanță hotărîtoare pentru diagnostic, aparține astăzi metodelor curente ale laboratorului clinic și duce la acumularea unui mare număr de date noi. Monografia de față își propune aprecierea critică a acestor rezultate și prezentarea lor într-o formă adecvată utilizării la patul bolnavului. Dorim să dăm astfel posibilitate medicului din spital sau din ambulatoriu să se orienteze rapid asupra avantajelor și limitelor metodelor enzimologice, ca și asupra celor mai importante domenii de utilizare clinică a acestora.

În alegerea metodelor de diagnostic enzimatic am luat în considerare, pe lângă datele respective din literatură, experiența acumulată în acest domeniu în Clinica I medicală a Academiei de medicină din Düsseldorf. Valoarea diagnostică a determinării fermenților este exemplificată printr-o serie de observații din cazuistica clinicii. Întrucît monografia este axată pe aspectele de diagnostic clinic, am redus datele metodice la cîteva indicații pentru executarea practică a determinărilor. De asemenea, menționăm numai pe scurt problemele de patologie privind modificările activității enzimactice serice.

Bibliografia cuprinde lucrări publicate pînă la mijlocul anului 1962, fără a avea pretenția de a fi completă. Am ținut seama, în primul rînd, de lucrările care au menționat, pentru prima oară, date mai importante sau care conțin o cazuistică mai bogată.

Adunarea și valorificarea acestor date nu ar fi fost posibile, fără ajutorul și pasiunea colegilor mei din Clinica I medicală, cărora le sînt recunoscător pentru sprijinul acordat. Doresc să exprim mulțumirile mele deosebite domnului dr. H. D. Horn,

din Bad Wildungen, care m-a stimulat, în anii de activitate comună, la realizarea acestei lucrări. Domnului prof. dr. Meesen, de la Institutul de anatomie patologică al Academiei de medicină din Düsseldorf, îi mulțumesc, de asemenea, pentru examenele anatomopatologice pe care mi le-a pus la dispoziție. În sfîrșit, mulțumesc asistentelor tehnice-medicale ale clinicii, cărora li s-a încredințat, în anii trecuți, sarcina determinărilor enzimologice.

D. Amelung

Düsseldorf, martie, 1964

Sumar

	<u>Pag.</u>
Suvint înainte	7
Introducere	11
Metodică	16
Afecțiuni cardiovasculare	23
Infarctul miocardic	23
Insuficiența cardiacă	42
Afecțiunile cardiace inflamatoare	44
Bolile vasculare	45
Anevrismul disecant	45
Embolii și tromboze	45
Embolia pulmonară	45
Emboliile periferice	48
Modificări de activitate enzimatică după intervenții chirurgicale .	50
Bolile ficatului	52
Hepatita	52
Grupa I: cazuri de hepatită cu anamneză de contact sau cu cale de infecție necunoscută	58
Grupa a II-a: cazuri de hepatită cu anamneză de inoculare .	65
Grupa a III-a: episoade acute în hepatite cronic-recidivante .	69
Grupa a IV-a: forme cu evoluție colostatică	73
Grupa a V-a: hepatite cu evoluție către o distrofie acută .	79
Modificări ale activității enzimatice în hepatită, sub influența tratamentului	80
Ciroza hepatică	80
Semnificația diagnostică a raportului GOTS/GPTS	84
Leziuni hepatotoxice	89
Intoxicațiile medicamentoase	89
Intoxicația alcoolică	91
Intoxicația cu tetraclorură de carbon	92
Bolile căilor biliare	95

	<u>Pag.</u>
Diagnosticul diferențial al icterelor	99
Pancreatita acută	107
Bolile renale	110
Bolile infecțioase	114
Mononucleoza infecțioasă	114
Leptospirozele	116
Alte boli infecțioase	120
Bolile de sînge	122
Anemia pernicioasă	122
Anemiile hemolitice	125
Sindromul aplastic	126
Poliglobulia	126
Leucozele	127
Neoplaziile	129
Bolile musculare	134
Așa-numiții fermenți „specfici ai ficatului“ și alți fermenți cu activitate serică	136
Sorbitdehidrogenaza	137
1-Fosfofructaldolaza	138
Izocitricodehidrogenaza	139
Ornitincarbamiltransferaza	140
1,6-Difosfofructaldolaza	141
Leucinaminopeptidaza	142
Chininoxidaza	144
Eterogenitatea enzimelor și importanța ei pentru diagnosticul de organ	145
Despre patogenia modificării activității enzimactice serice	151
Observații generale preliminare	151
Influența activatorilor — în special a cofermenților — și a inhi- bitorilor asupra activității enzimactice serice	152
Despre patogenia transferului enzimelor din organe în plasmă	153
Influența inactivării intravasculare și a vitezei de eliminare asupra activității fermenților serici	161
Rezumat	168
Bibliografie	174
Index	224

INTRODUCERE

Două observații ale lui Otto Warburg au avut o importanță fundamentală pentru dezvoltarea rapidă a diagnosticului enzimatic în cursul ultimului deceniu. Imaginînd metoda „testului optic“, Warburg indicase, cu aproximativ 30 de ani în urmă, o tehnică sensibilă și specifică pentru determinarea activității unei grupe largi de fermenți. În 1943, el descoperă, cu ajutorul acestei metode, prezența în plasmă a diferitelor enzime care fac parte din echipamentul de bază al tuturor celulelor organismului, participînd la principalele reacții energetice și plastice. Spre deosebire de unele esteraze (colinesterază, lipoproteinlipază) și de peptidazele sistemului de coagulare, acești fermenți, proprii celulelor, nu au în plasmă funcții speciale — cel puțin în limita datelor cunoscute pînă în prezent; astfel, în plasmă, ei nu pot cataliza reacții metabolice decît în mică măsură, deoarece cofactorii și substraturile corespunzătoare există într-o concentrație prea scăzută sau lipsesc cu totul.

Între timp, au fost descoperiți în plasmă un mare număr de fermenți, proprii celulelor, care au completat și lărgit constatările lui Warburg; îi prezentăm sinoptic în tabelele II și V, în măsura în care ne stau la dispoziție cercetări clinice în această privință. În condițiile patologice care duc la tulburări ale metabolismului celular și ale permeabilității membranei, aceste enzime trec în cantități crescute în spațiul extracelular. Apar astfel, în multe boli, modificări ale activității lor plasmactice: nivelul unuia sau mai multora dintre acești fermenți crește. Orice modificare a activității enzimactice plasmactice indică, deci, o leziune celulară, în sensul ei cel mai larg. Aprecierea diagnostică a acestor variații este însă îngreunată de faptul că majoritatea fermenților care pot fi puși în evidență în plasmă sînt răspîndiți în toate organele și în toate celulele organismului. De aceea, nu este posibil să atribuim modificarea activității unei enzime plasmactice îmbolnăvirii unui anumit organ

sau țesut. Rezultatul determinării unui ferment izolat are, din această cauză, în multe cazuri, o valoare diagnostică îndoielnică. Din cercetările efectuate în ultimii ani se conturează, totuși, trei posibilități de localizare a leziunilor celulare, indicate de creșterea activității unor enzime plasmatice, care permite degajarea unei concluzii diagnostice mai precisă :

1. dozarea unor enzime specifice de organ ;
2. determinarea izoenzimelor ;
3. măsurarea paralelă a activității plasmatice a mai multor fermenți.

Determinarea fermenților specifici de organ și a izoenzimelor este indicată numai într-un număr relativ limitat de situații clinice, din diferite motive, care vor fi discutate mai amănunțit în cele ce urmează. În afară de aceasta, în cazul *izoenzimelor* există, în plus, și dificultăți tehnice, care îngreunează determinarea lor de rutină în laboratorul clinic. Este de preferat, de aceea, în practică, *examinarea paralelă* a activității plasmatice a mai multor enzime. În funcție de organele afectate, de tipul și de intensitatea leziunilor celulare, apar, într-un mare număr de boli, modificări, uneori foarte caracteristice, ale constelației acestor fermenți (239). Stabilirea unui anumit „tip de constelație” (15), pentru mai multe enzime cu activitate plasmatică, ne oferă, în multe cazuri, indicații diagnostice valoroase.

Din considerații practice, în clinică este de obicei imposibilă determinarea paralelă a unui număr mare de fermenți. Valoarea diagnostică a unei metode depinde de selecționarea anumitor fermenți. Noi cercetăm, în mod constant, de la începutul cercetărilor noastre — anul 1955 — activitatea lacticodehidrogenazei și a transaminazelor glutamooxalacetică și glutamopiruvică, în toate serurile trimise în laborator pentru examen enzimatic (15 ; 298). În alegerea acestor fermenți a jucat un rol hotărâtor tehnica determinării ; astfel, am ținut seama de faptul că substanțele necesare pentru determinări, ca și enzimele auxiliare trebuie să fie ușor de procurat sau relativ simplu de preparat. Din cercetările noastre ulterioare a reieșit că determinarea paralelă a acestor trei fermenți serici permite posibilități diagnostice multiple, fără a prezenta dificultăți tehnice importante. Un număr mare de autori au comunicat, între timp, rezultatele unor cercetări clinice similare, subliniind valoarea diagnostică deosebită a variațiilor activității serice a lacticodehidrogenazei și a celor două transaminaze.

În cele ce urmează vom insista, de aceea, mai ales asupra modificărilor activității acestor trei enzime în diferite condiții patologice. Comportarea celorlalți fermenți serici este discutată totuși, în completare, la toate bolile, în al căror diagnostic pot fi obținute rezultate mai bune cu ajutorul determinării unuia sau altuia dintre ei. Ultimul capitol cuprinde un scurt rezumat al tipurilor de constelații enzimatică mai importante din punct de vedere diagnostic.

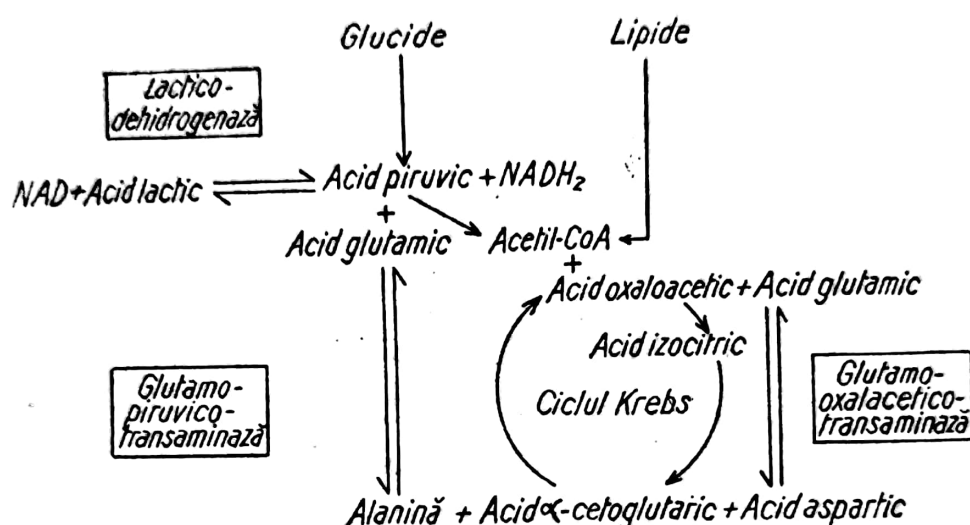


Fig. 1. — Prezentare schematică a poziției și funcției metabolice a lacticodehidrogenazei (LDH), a transaminazei glutamooxalacetice (GOT) și a transaminazei glutamopiruvice (GPT).

Cei trei fermenți pe care îi determinăm în cadrul examenelor de rutină intervin în principalele cicluri ale metabolismului celular (fig. 1). Lacticodehidrogenaza, descoperită în anul 1919, de către Meyerhof, în mușchiul de broască (461), catalizează formarea acidului lactic din acid piruvic, în etapa finală a glicolizei anaerobe (fig. 3); cofermentul reacției dehidrogenazice este nicotinamidadeninucleotidul (NAD)¹.

Reacțiile de transaminare intervin în metabolismul intermediar, mijlocind sinteza și catabolismul proteinelor în raport cu celelalte lanțuri metabolice. Mecanismul reacției, prin care se transportă o grupare amino a unui aminoacid pe un α-ceto-

¹ Denumire nouă, mai apropiată de realitate, a difosforinucleotidului (codehidrogenaza I) (Nota trad.).

cid (fig. 2 și 4), a fost descoperit de către Braunstein și Kritzmann (88); cofermentul transaminazelor este piridoxal-5-fosfatul (vitamina B₆ activată).

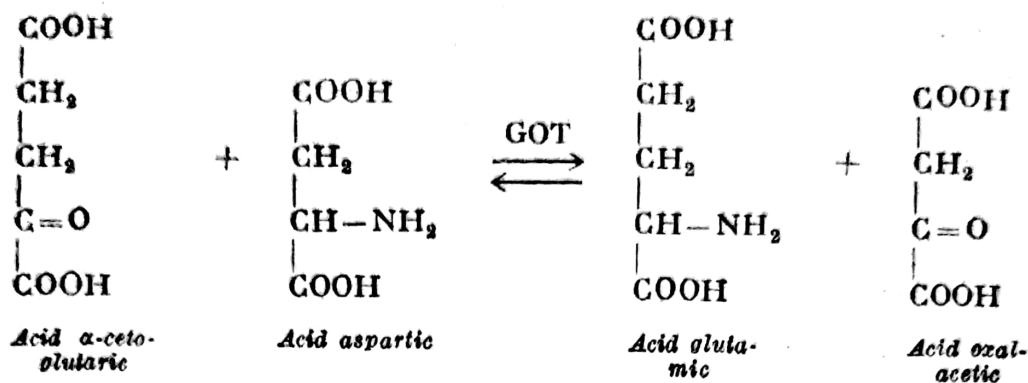


Fig. 2 — Mecanismul de acțiune a transaminazei glutamooxalacetice (GOT)

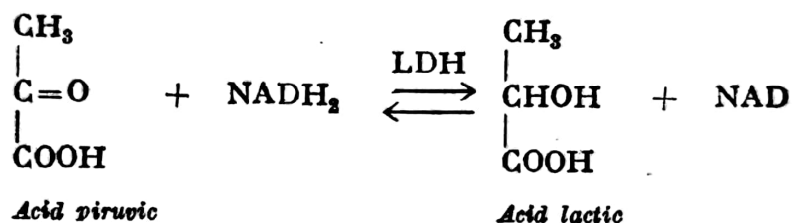


Fig. 3 — Mecanismul de acțiune a lacticodehidrogenazei (LDH)

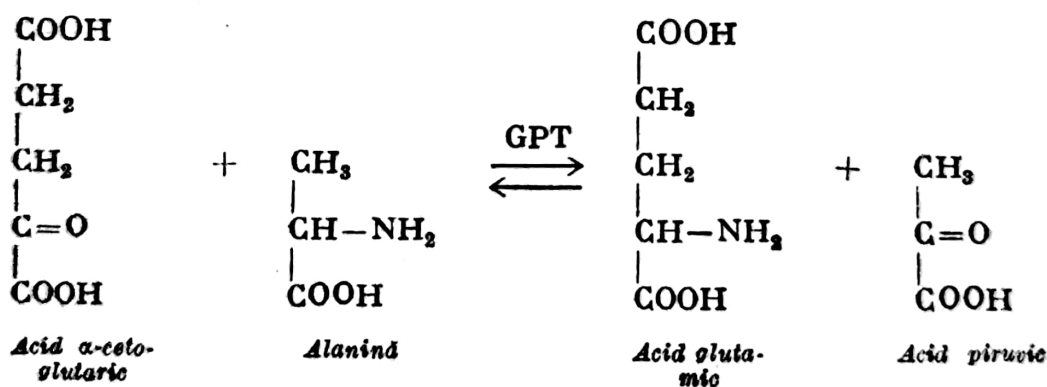


Fig. 4 — Mecanismul de acțiune a transaminazei glutamopiruvice (GPT)

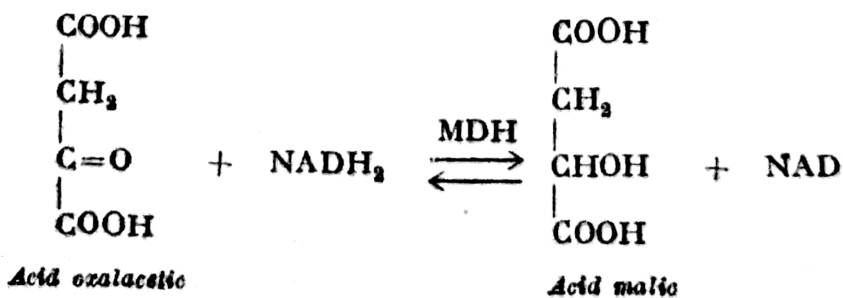


Fig. 5 — Mecanismul de acțiune a malicodehidrogenazei (MDH)

Abrevieri. În concordanță cu prescurtările uzuale ale literaturii internaționale, s-au încetățenit în ultimii ani și în lucrările germane o serie de denumiri: lacticodehidrogenaza (LDH), transaminaza glutamooxalacetică (GOT), transaminaza glutamopiruvică (GPT), malicodehidrogenaza (MDH), sorbitdehidrogenaza (SODH), 1-fosfofructaldolaza (IPFA), 1,6-difosfofructoaldolaza (ALD), izocitricdehidrogenaza (ICD), creatinfosfokinaza (CFK), leuciaminopeptidaza (LAP), fosfataza alcalină (alk. P), nicotinamidadenin dinucleotidul (NAD), nicotinamidadenin dinucleotidul redus (NADH_2).

Unii autori utilizează pentru dehidrogenaza lactică prescurtarea MDH¹, fapt care poate preta la confuzii cu malicodehidrogenaza. Când este vorba de activitatea serică a unui ferment, s-a încetățenit în literatură completarea abrevierii prin prefixul „S” (de la „ser”)²; am preluat și acest tip de prescurtare, deși cu oarecare reticențe (nu determinăm de fapt „fermenți serici”, ci „activitatea serică a unor fermenți celulari”).

¹ De la Milchsäure = acid lactic (Nota trad.).

² În limba română = sufix (Nota trad.).

METODICĂ

Nu putem discuta în amănunte, în cadrul lucrării de față, bazele teoretice ale determinării enzimelor; ele sînt tratate, pe larg, în monografia lui Hess (278) și în manualul lui Bergmeyer „Metodele analizei enzimatică” (55 a). În acest manual se pot găsi, de asemenea, și date detaliate în legătură cu determinarea tuturor fermentilor cu activitate serică și importanță clinică-diagnostică. În cele ce urmează, ne vom referi numai la unele aspecte care trebuie luate în considerare în mod deosebit, cu ocazia determinării, în laboratorul clinic, a activității enzimatică serice, aspecte deosebit de importante cînd trebuie să apreciem valoarea diagnostică a examenelor enzimatică efectuate.

Valorificarea literaturii de enzimologie clinică este îngreunată considerabil, de faptul că pînă în prezent nu există o unitate de vederi cu privire la sistemul de măsuri (137) și la condițiile determinării. În compararea rezultatelor diferiților autori, trebuie să ținem seama de următoarele elemente:

1. unitatea de măsură în care sînt exprimate activitățile enzimatică studiate;
2. temperatura la care s-a efectuat determinarea;
3. pH-ul și concentrația substratului în tehnica respectivă.

DEFINIREA UNITĂȚILOR

În literatură se găsesc 4 moduri esențiale de definire a activității fermentilor serici. În lucrările anglo-americe, activitatea este exprimată, de obicei, în unități, pe baza unei propuneri a lui Karmen și Wróblewski (334); o unitate Wróblewski (u.W.) corespunde activității enzimatică a 1 ml ser, care modifică cu 0,001 extincția NADH_2 la $340\text{m}\mu$, în 3 ml amestec, la 25° și într-un timp egal cu 1 minut. Bücher consideră drept unitate, activitatea care modifică cu 0,100 aceeași extincție, măsurată însă la $366\text{m}\mu$, în 1 ml amestec, la 25° , în 100 de secunde. Spre deosebire de aceste definiții, dar înrudită cu ele, unitatea de măsură utilizată de noi (μMol substrat transformat/ml ser/oră, la 25°) este independentă de lungimea de undă la care se efectuează determinarea (12, 15, 298). Definiția noastră se apropie de unitățile internaționale (u.i.), utilizate în prezent, din ce în ce mai mult, și în literatura germană (460, 638, 789); u.i. este definită — pe baza unei propuneri a Comisiei Internaționale pentru Unități Enzima-

tice, care și-a desfășurat lucrările în 1959, la München — ca μMol de substrat modificat/min., în 1000 ml ser (199, 347).

Intr-una din paginile următoare sînt indicați factorii cu ajutorul cărora pot fi transformate și comparate reciproc aceste diverse unități. În lucrarea de față exprimăm activitățile enzimactice serice în unități internaționale (u.i.). Datele din literatură, exprimate în alte tipuri de unități, care sînt menționate sau discutate în partea clinică a cărții, au fost în prealabil recalculate.

INFLUENȚA TEMPERATURII

Intrucît viteza reacțiilor enzimactice crește o dată cu temperatura, rezultatul determinării activității fermentilor depinde de temperatura din momentul măsurării. Definițiile, mai sus indicate, ale activității fermentilor serici se exprimă, din acest punct de vedere, în condiții precise (25°). Diferiți autori au studiat mai amănunțit influența temperaturii asupra activității LDH (113, 237, 394, 562), a GOT (44, 273, 459, 536, 564, 633) și a GPT (273, 536). Aceste cercetări au confirmat, în linii generale, regula practică, după care activitatea enzimatică crește o dată cu fiecare grad de temperatură, cu circa 10%. Cu ajutorul factorilor prezentați în tabelul I, valorile activității determinate între 20° și 24° pot fi reduse la 25° . Pentru examene clinice de rutină, este însă în general suficient dacă determinările se efectuează la temperatura camerei și se compară cu valori normale, obținute în aceleași condiții, sau cu date din literatură, recalculate pentru aceeași temperatură.

Tabelul I

Factori de corecție¹ pentru reducerea activității enzimactice, determinate la temperatura camerei, la valorile corespunzătoare pentru 25°

Temperatura determinării	LDH	GOT	GPT
20°	1,47	1,40	1,41
21°	1,36	1,31	1,32
22°	1,26	1,22	1,23
23°	1,17	1,15	1,15
24°	1,08	1,07	1,07

¹ Calculați după datele lui Henry și colab. (273.)

Este necesar, totuși, ca în laborator să nu existe variații mari ale temperaturii (de exemplu, lumină solară directă). În afară de aceasta trebuie să mai fim atenți ca soluțiile de substrat, păstrate în frigider, să fie aduse la temperatura camerei, mai înainte de începerea determinării propriu-zise. Un alt factor care poate tulbura puternic rezultatele în măsurătorile de lungă durată este utilizarea unui fotometru cu spațiu îngust pentru cuve și distanță redusă pînă la sursa de lumină (care generează și căldură). Așa, de exemplu, în cuvele spectrofotometrului firmei Beckman, model DU, se observă,

după 2 ore de folosire, o creștere a temperaturii până la aproximativ 30° (74, 317, 605, 633). Autori americani au propus, de aceea, definirea unităților de activitate enzimatică la o temperatură de 32°.

INFLUENȚA PH-ului ȘI A CONCENTRAȚIEI SUBSTRATULUI

Intrucât viteza unei reacții enzimatică depinde de pH-ul și de concentrația elementelor care intră în reacție, este necesar ca, la aprecierea rezultatelor din literatură, să ținem seamă de acești doi factori. În ceea ce privește LDH, stabilirea substratului optim este dificilă, întrucât există mai multe apoenzime cu activitate de acest tip, care au afinități diferite pentru acidul piruvic și a căror concentrație relativă variază de la organ la organ, modificându-se, deci, și în serul bolnavilor cu diverse afecțiuni (vezi p. 149). Condiții aproape optime pentru determinarea LDH în seruri normale și patologice pot fi realizate când concentrația acidului piruvic din amestec variază între 1×10^{-3} și 3×10^{-4} , la un pH de 7,4. Datele, adesea diferite, întâlnite în literatură cu privire la valorile normale ale activității LDHS, se bazează, cel puțin în parte, pe nerespectarea unei concentrații optime a substratului. În ceea ce privește GPTS, s-a putut arăta (445, 634) că, la concentrații prea joase ale alaninei, valorile corespunzătoare ale activității fermentului sînt foarte reduse. Scăderea, caracteristică pentru hepatită, a raportului transaminazic (GOTS/GPTS) ne scapă deci în aceste condiții.

La obținerea și pregătirea probelor de ser trebuie să ținem seamă de o serie de considerente. Prelevarea sîngelui nu se va efectua decît după o stază venoasă de scurtă durată. Serurile trebuie centrifugate și separate de cheag, cel mai tîrziu după 2 ore de la recoltare. Datorită gradientului mare dintre concentrația eritrocitară și serică, pentru determinarea GOTS și LDHS în special, este necesară absența completă a hemolizei. Activitatea GPT eritrocitară este relativ mult mai redusă, raportul concentrațiilor LDH, GOT și GPT fiind de 286:6:1 (623); putem însă afirma, pe baza cercetărilor proprii (139, 357), că posibilitatea obținerii, în serurile hemolizate, a unor valori exagerat de mari nu este exclusă nici în cazul determinării GPTS. De aceea, este bine să se îndepărteze serurile hemolizate, în general la orice determinare enzimatică.

Dozări comparative ale activității transaminazice în ser și în plasma heparinizată (57, 357), sau citratată (169 a, 659 a) nu au arătat deosebiri semnificative între ser și plasmă. Din cercetările lui Merten și colab. (169 a, 659 a) reiese, spre deosebire de aceasta, că activitatea LDH este cu 40% mai redusă în plasma citratată, decît în ser. Deosebiri încă și mai mari între activitățile plasmatice și serice ale enzimelor au putut fi dovedite, de către acest grup de cercetători, la o serie de alți fermenti (printre altele, 1,6-difosfofructaldolază, malicohidrogenază, piruvatkinază); oxalatul inhibează activitatea LDHS (110), heparina are o acțiune inhibitoare netă asupra activității glutamohidrogenazei, glucozo-6-fosfatdehidrogenazei și a glutatireductazei (299, 300).

În serurile nediluate, activitatea LDH și a celor două transaminaze scade relativ încet. După cercetările lui Sûdhof și Wötzel (675), LDHS



pierde la temperatura camerei, în 24 de ore, circa 25% din activitatea ei, GOTS aproximativ 22% și GPTS până la 15%. Din observațiile noastre rezultă însă cifre și mai mici, în special pentru transaminaze. Eroarea determinată de diminuarea activității în decurs de 24 de ore nu joacă însă, în majoritatea situațiilor clinice, un rol hotărâtor. Când este cazul, serurile pot fi deci expediate, după separarea lor de coagul, într-un laborator special utilat pentru analize enzimologice. Congelarea nu reduce notabil pierderile de activitate a LDHS (675), în timp ce la transaminaze nu se observă în aceste condiții, chiar după o perioadă de mai multe zile, deficite depășind 10% (74, 565, 675).

Activitatea serică a LDH, GOT și GPT se determină, în prezent, în majoritatea cazurilor, cu ajutorul metodei *spectrofotometrice*; la baza acesteia se află testul optic Otto Warburg, care decurge din următorul principiu:

Cofermenții transportorilor de hidrogen, în forma lor redusă (NADH_2 și NADPH_2), absorb lumina ultravioletă, cu un maximum la 340 m μ , în timp ce piridinnucleotidele oxidate (NAD și NADP) nu prezintă acest fenomen în intervalul dintre 300 și 400 m μ . Cu ajutorul acestor deosebiri în spectrul ultraviolet, desfășurarea reacțiilor enzimatice care transformă piridinnucleotidele (vezi fig. 3 și 5) poate fi urmărită pe baza absorbției luminoase. Modificările de extincție, determinate pe unitatea de timp, cu ajutorul unor fotometre adaptate pentru măsurători în spectrul ultraviolet, sînt proporționale cu activitatea fermentului care catalizează reacția respectivă.

Modificînd condițiile de examen, putem folosi în determinarea LDH ambele sensuri ale reacției (fig. 3). În primul caz este urmărită, fotometric, transformarea acidului piruvic în acid lactic, cu oxidarea NADH_2 , pe baza diminuării valorilor extincției; în celălalt caz, se oxidează acidul lactic în acid piruvic, extincția crescînd, deci, ca urmare a reducerii NAD în NADH_2 . La un pH fiziologic, echilibrul întregii reacții este dominat de acidul lactic. Plecînd de la cercetările lui Kubowitz și Ott (376), se măsoară, de aceea, în cazul determinării LDH, în special oxidarea NADH_2 (281, 291, 777); metoda de determinare a LDH, pe baza sensului invers al reacției de mai sus, are anumite avantaje tehnice și este mai stabilă (658, 684), dar nu a fost folosită decît în mod izolat, pentru cercetări de enzimologie clinică (113, 658, 715, 803).

O măsurare *spectrofotometrică directă* a vitezei reacțiilor de transaminare nu este posibilă, întrucît ele nu afectează piridinnucleotidele. Determinarea transaminazelor este totuși realizabilă cu ajutorul unei așa-numite „reacții-indicator“, prin testul optic combinat (332, 513). În timpul transaminării (fig. 2 și 3), acidul aspartic trece în acid oxaloacetic (sub influența GOT) sau alanina în acid piruvic (sub influența GPT). Dacă se adaugă malico-, respectiv lacticodehidrogenază și NADH_2 , α -cetoacizii formați sînt reduși la oxiacizii corespunzători (acid malic sau lactic), o dată cu oxidarea NADH_2 (fig. 3 și 5). Scăderea extincției în testul optic combinat, determinată de oxidarea NADH_2 , constituie o măsură directă pentru activitatea transaminazică, bineînțeles cu condiția ca dehidrogenazele utilizate drept fermenți auxiliari să fie prezente în exces.

Testul optic trebuie considerat drept metodă de elecție pentru determinarea LDH și a transaminazelor, mai ales astăzi cînd substraturile și fermenții auxiliari necesari se pot obține din comerț

fără dificultate sau se pot procura, eventual, sub formă de seturi de testare gata pregătite. Metoda de determinare spectrofotometrică a GOTS, descrisă de Karmen (332), prezintă mai multe variante (274, 275), bazele acestei metode au fost de curând amănunțit verificate (273, 663).

Aprecierea fluorometrică a activității enzimatice este de aproximativ 10^3 ori mai sensibilă decât testul în ultraviolet (683), dar nu a fost utilizată, până în prezent, decât rareori pentru fermentii serici (394, 395, 396). Metoda, bazată pe identificarea și măsurarea acidului glutamic prin *cromatografie pe hirtie* (333, 385, 698), folosită câteodată, mai înaintea punerii la punct a testului optic, pentru determinarea activității transaminazelor, este prea laborioasă pentru necesitățile clinice.

Laboratoarele care nu posedă un fotometru adaptat măsurătorilor în ultraviolet pot utiliza metode *colorimetrice* pentru LDH (110), GOT (105, 109, 159, 308, 606, 700, 790) și GPT (105, 771, 790); ele se bazează, în linii mari, pe o tehnică indicată de Tonhazy (690), care decarboxilează, mai întâi cu citrat de anilină, acidul oxaloacetic în acid piruvic, determinând apoi acest din urmă compus, după combinare cu fenilhidrazonă și extracție cu toluol. Transaminazele mai pot fi determinate, după Reitman și Frankel (555), și pe baza maximelor diferite de absorbție pe care le prezintă hidrazonile α -cetoacizilor în mediul alcalin.

Intrucât metodele spectrofotometrice și colorimetrice măsoară procese diferite ale transaminării, valorile de activitate astfel obținute nu se suprapun întocmai (45, 110, 605, 769, 771). În condiții patologice sînt mai ridicate rezultatele spectrofotometrice. În cazul determinării GOTS, faptul acesta se explică, probabil, prin inhibarea vitezei reacției de transaminare de către oxaloacetatul prezent în concentrații mari, cînd se determină colorimetric activități înalte (83). Dacă ținem seama însă de aceste variații, putem obține, chiar cu tehnicile colorimetrice, rezultate perfect utilizabile în clinică.

Am efectuat determinarea spectrofotometrică a LDH și a celor două transaminaze serice, cu ajutorul unui fotometru Eppendorff, la 366 m μ , în următoarele condiții de examen (în paranteză sînt indicate concentrațiile finale):

1. Determinarea LDHS:

2,6 ml tampon-Tris¹ (0,1 M — pH 7,4) + 0,1 ml soluție de NADH₂ ($1,6 \times 10^{-4}$ M) + 0,1 ml ser. Declanșare cu 0,2 ml soluție de piruvat de sodiu ($3,0 \times 10^{-4}$ M).

2. Determinarea GOTS:

2,56 ml soluție de acid l (+) aspartic (3×10^{-2} M în tampon-Tris 0,1 M — pH 7,4) + 0,04 ml soluție de MDH (malicodihidrogenază-Boehringer, diluată 1:4) + 0,1 ml soluție de NADH₂ ($1,6 \times 10^{-4}$ M) + 0,1 ml ser. Declanșare cu 0,2 ml soluție de acid α -ceto-glutaric ($6,5 \times 10^{-3}$ M).

3. Determinarea GPTS:

2,58 ml soluție de l (+) alanină ($4,5 \times 10^{-2}$ M în tampon-Tris 0,1 M — pH 7,4) + 0,02 ml soluție de LDH (lacticodihidrogenază-

¹ Trihidroximetilaminometan asociat cu diferiți acizi organici (malic etc.) (Nota trad.).

Boehringer) + 0,1 ml soluție NADH_2 ($1,6 \times 10^{-4} \text{ M}$) + 0,1 ml ser. Declanșare cu 0,2 ml soluție de acid α -cetoglutaric ($6,5 \times 10^{-3} \text{ M}$).

După adăugarea soluției de NADH_2 , se lasă circa 20 de minute în repaus, timp în care reacționează α -cetoacizii și α , γ -dicetoacizii existenți în ser, oxidând NADH_2 (427, 684). După trecerea amestecului într-o cuvă ($d = 10 \text{ mm}$) și după adăugarea soluției declanșante, se agită scurt timp cu o baghetă de sticlă și se notează, după câteva secunde, extincția, pornindu-se și cronometrul.

La intervale de un minut, iar în cazul activităților mai înalte și la intervale de 15 sau 30 de secunde, se citește extincția; acest proces se repetă pînă la cel puțin 4 valori succesive constante. Din cifrele astfel notate se obține o medie cu ajutorul căreia se calculează reducerea extincției (ΔE)/min. Cînd activitățile enzimaticе sînt mai ridicate, concentrația NADH_2 este uneori insuficientă și viteza reacției scade puternic; determinarea trebuie în acest caz repetată, folosind diluții serice mai mari. Cîteodată, însă, se pot observa și la activități relativ reduse scăderi rapide ale vitezei de reacție. În majoritatea acestor cazuri este vorba de o concentrație prea mică a NADH_2 , consumată în cantitate mare în reacția preliminară sau degradată prin păstrarea prea îndelungată a reactivului; determinarea trebuie deci repetată după creșterea concentrației de NADH_2 .

Este indicat ca la fiecare nou preparat de LDH sau MDH, utilizat pentru determinarea transaminazelor, să se verifice, printr-o probă în alb (se folosește, în loc de ser, tampon-Tris), dacă preparatele nu sînt impurificate cu enzima ce urmează a fi determinată. Această probă trebuie efectuată, după experiența noastră, în mod regulat, în special la determinarea TGP. Spre deosebire de acestea, nu am putut evidenția în preparatele enzimaticе folosite de noi urmele de apotransaminază, care sînt menționate în literatură ca factori posibili de perturbare a determinării GOT (582, 802).

Transformarea ΔE /min. în unități internaționale (1 u.i. = μMol substrat consumat de 1000 ml ser/min.) se bazează pe coeficientul de extincție al NADH_2 . La o grosime a stratului de amestec de 10 mm și o lungime de undă de $\lambda = 366 \text{ m}\mu$, coeficientul acesta este $\epsilon = 3,30 \text{ cm}^2/\mu\text{Mol}$ (295). La determinarea activității unui ferment apare, de aceea, la consumarea a 1 μMol NADH_2 , o modificare de extincție de 3,30 și, invers, o variație de 1,0 a extincției corespunde unui consum de substrat de $1,0/3,30 = 0,303 \mu\text{Mol}$. Cînd cantitatea de ser este egală cu 1 ml și volumul total al reactivilor cu 3 ml, se poate calcula activitatea în u.i. prin înmulțirea variației de extincție, $E_{366}/\text{min.}$, cu factorul: $F = 0,33 \times 1000 \times 3 = 909$.

Cînd determinarea se efectuează la 340 $\text{m}\mu$, rezultatul trebuie multiplicat și cu raportul coeficienților de extincție ai NADH_2 pentru 340, respectiv 366 $\text{m}\mu$ ($= 1,89$).

Cînd condițiile de examen (concentrația substratului, pH-ul și temperatura) corespund, putem transforma activitățile enzimaticе exprimate în u.i., în celelalte unități definite la p. 16, cu ajutorul următorilor factori:

- 1 u.i. $\times 2,073 = 1$ unitate Wróblewski (u.W.).
- 1 u.i. $\times 0,055 = 1$ unitate Bücher (u.B.).
- 1 u.i. $\times 0,060 = 1$ unitate Amelung-Horn ($\mu\text{Mol}/\text{ml}$ ser/oră).

1 unitate Wróblewski $\times 0,482 = 1$ u.i.

1 unitate Bücher $\times 18,3 = 1$ u.i.

1 unitate Amelung-Horn $\times 16,7 = 1$ u.i.

Pentru o orientare mai ușoară au fost indicate, uneori, în figurile capitolelor clinice, pe lângă unitățile internaționale (u. i.) și unitățile Wróblewski, ca și unitățile folosite de noi. Alți factori pentru transformarea reciprocă a unităților enzimactice se pot găsi la indicațiile bibliografice 278, 347, 568 și 674.

În cercetările efectuate asupra a 50 de adulți sănătoși, am găsit ca limită superioară a normalului, următoarele cifre :

LDHS = 195 u.i.

GOTS = 22 u.i.

GPTS = 20 u.i.

Cînd se vorbește în partea clinică de o creștere a valorilor activității de „x” ori peste normal, aceasta se referă la o depășire de „x” ori a valorilor limită de mai sus sau a limitelor superioare, indicate de autorii respectivi în lucrarea lor.

Valorile normale obținute de noi pe un număr relativ redus de persoane sănătoase se situează mai degrabă prea jos decît prea sus. După cercetările lui Sachs și colab. (604), circa 10 % din indivizii normali prezintă valori transaminazice care ajung pînă la dublul cifrelor pe care le-am indicat mai sus. Selecționarea „persoanelor sănătoase” poate să influențeze cîteodată, în mod considerabil, limitele valorilor normale. Richterich și colab. (562) au constatat, la o parte din donatorii de sînge (recruți) pe care i-au examinat, valori ale GOTS surprinzător de ridicate (pînă la dublul cifrelor normale uzuale), pe care le atribuie microtraumatismelor multiple ale serviciului militar. Spre deosebire de aceasta, valorile GPTS concordă, pe deplin, la recruți și la donatorii civili. Pare problematică, în urma acestor constatări, posibilitatea trasării unei granițe stricte între valorile normale și cele patologice și rămîne necesară o apreciere deosebit de critică a tuturor rezultatelor care se situează imediat deasupra limitelor normale de mai sus.

Cantitățile de substrat și de ser pe care le folosim diferă din unele puncte de vedere de amestecurile respective ale fabricii Boehringer, din Mannheim-Waldhof. Pentru a verifica dacă rezultatele noastre sînt comparabile cu cele ale acestor seturi de testare, am efectuat, în cîte 50 de seruri normale și patologice, determinări paralele — cu metoda noastră și cu amestecul comercial — ale principalelor 3 enzime serice. Valorile determinate cu cele două metode s-au suprapus, în interiorul limitelor de eroare metodică, în mod cu totul mulțumitor. Rezultatele noastre sînt deci asemănătoare celor realizate cu aceste seturi de testare.

Celelalte componente chimice sanguine prezentate în această lucrare au fost dozate cu următoarele metode :

— fierul și cuprul seric, după Heilmeyer și colab. (262) ;

— fosfataza alcalină (limita superioară a normalului = 14,0 u.H.), după Huggins și Talalay (307), cu modificarea adusă de Linhardt și Walter (417) ;

— colesterolul, după Zak (793).

AFECTIUNI CARDIOVASCULARE

INFARCTUL MIOCARDIC

La Due, Wróblewski și Karmen au comunicat, pentru prima oară în 1954, modificările activității GOTS întâlnite în infarctul miocardic (385). Acești autori determinaseră la 16 bolnavi activitatea GOTS în primele zile de la infarct, observând în toate cazurile o creștere de 2—20 de ori peste valorile normale. Aceste constatări au fost controlate și confirmate între timp de numeroși clinicieni (vezi referate de ansamblu la 3, 7, 130, 248, 382, 607). S-a putut dovedi astfel că, în infarctul miocardic, nu este crescută numai activitatea GOTS, ci că pot fi puse în evidență și variații de activitate a multor altor enzime serice. În tabelul II sînt prezentați principalii fermenți a căror activitate serică a fost examinată după infarct. Am încercat, totodată, gruparea acestor enzime în funcție de sursa lor, care eliberează, probabil, apoenzimele crescute în ser: fie direct — din necrozele miocardice —, fie secundar — în cadrul reacției generale determinate de infarct.

Importanța practică pentru diagnosticul clinic a enzimelor din tabelul II este foarte variabilă. Pe baza a numeroase cercetări din ultimii ani, trebuie considerați ca deosebit de indicați pentru evidențierea unui infarct miocardic doi fermenți: lacticodehidrogenaza (LDH) și transaminaza glutamooxalacetică (GOT). Activitatea serică a acestor fermenți se modifică în mod cu totul caracteristic după un infarct miocardic; un exemplu în acest sens îl constituie observația de mai jos:

Obs. 1 (fig. 6) — Un bărbat, în vîrstă de 64 de ani, prezintă, cu câteva ore înaintea internării, un acces stenocardic grav, însoțit de vărsături. La examenul inițial, se constată o tensiune arterială de 110/70 mm Hg, leucocite 6900 și glicemie 1,52 g‰. Prima priză de

Fermenți cu activitate serică modificată în infarctul miocardic

Ferment	Lucrări clinice	Studii experimentale
Grupa a		
Lacticodehidrogenază	15, 303, 502, 715, 740, 777, 784	493, 544, 599, 671
1,6-Difosfofructaldolază	95, 250, 512, 655, 710, 740	425, 655
Fosfohexoizomerază	62, 532, 655, 740	655
Malicodehidrogenază	62, 282, 502, 655, 715	655
Izocitricodehidrogenază	—	671
Glutamooxaloaceticotransaminază	15, 65, 334, 384, 385 484, 502	6, 383, 486, 493, 496 544, 599
Glutamopiruvicotransaminază	15, 409, 419, 698, 779	486, 493, 599
Creatinfosfochinază	155, 191, 612, 668	—
Enzimă condensantă	360	360
Grupa b		
Sorbitdehidrogenază	211, 214, 789	—
1-Fosfofructaldolază	192	—
Ornitincarbamiltransferază	552	—
Izocitricodehidrogenază	125, 351	—
Grupa c		
Glucozo-6-fosfatdehidrogenază	343	—
Fosfoglucomutază	460, 532	—
Triozofosfatizomerază	460, 578	—
Piruvatkinază	460	—
α -Glicerofosfatdehidrogenază	221	—
Transketolază	100, 170 a	—
Glutationreductază	197 a, 297, 342, 439, 732	—
Leucinaminopeptidază	462	—
Colinesterază	263	—
Ceruloplasmină	2,596	—

a) fermenți a căror apoproteină — crescută în ser după infarct — provine, cel puțin parțial, din miocard;

b) fermenți a căror creștere de activitate serică, după un infarct miocardic, indică o participare hepatică;

c) fermenți ale căror modificări de activitate, după infarct, nu sînt încă explicate etiologic. Datele din literatură se referă la publicații *principale*, ca și la unele lucrări cu număr mare de cazuri.

sînge pentru determinări enzimatică este efectuată la circa 6 ore de la debutul accesului. Electrocardiograma arată semne de infarct posterior recent, iar în ziua următoare un aspect de stadiu reactiv. Temperatura

ajunge la 38°,3, în a doua zi a internării, normalizându-se din ziua a 7-a. Bolnavul păstrează un repaus absolut la pat, evoluția fiind fără complicații. Administrarea opiaceelor a fost necesară numai în prima zi. Externare după un tratament de 6 săptămâni.

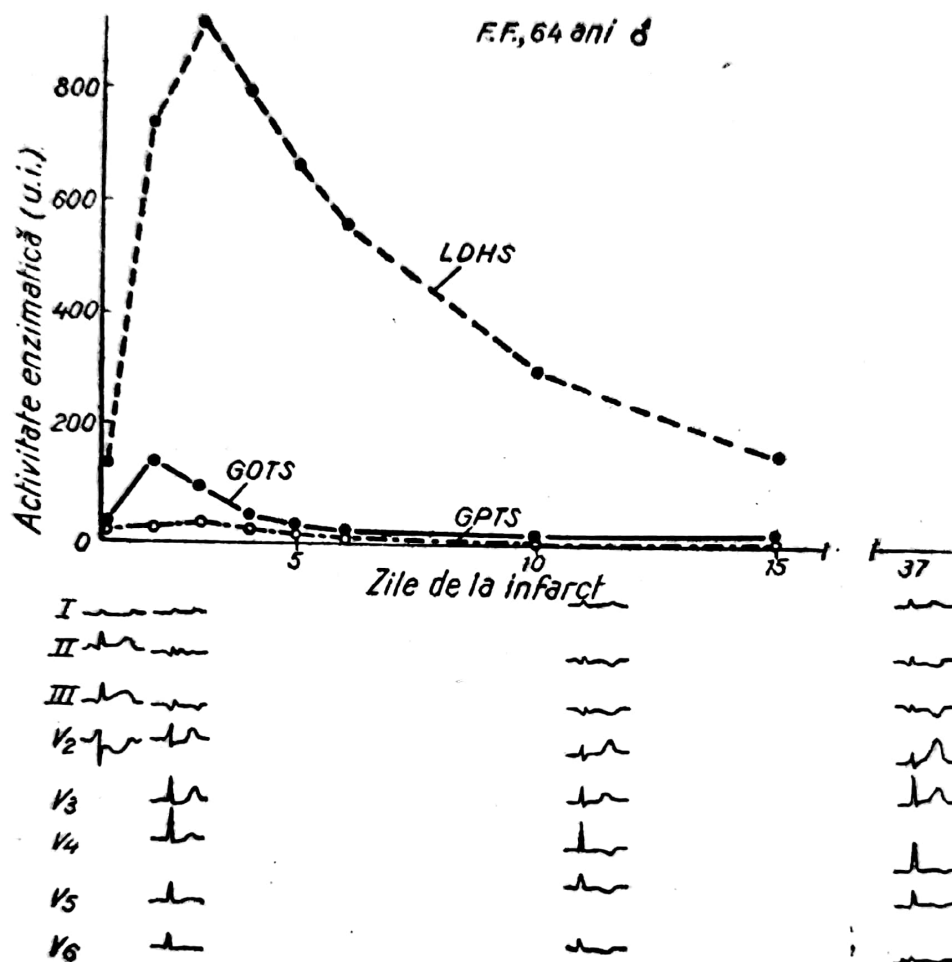


Fig. 6. — Comportarea LDHS, GOTS și GPTS și aspectul electrocardiografic, la 2 săptămâni de la instalarea unui infarct miocardic al peretelui posterior.

Acest caz se suprapune în mare măsură curbei de valori medii obținute pe 95 de bolnavi, la care a putut fi stabilit, cu suficientă precizie, momentul producerii infarctului (fig. 7). După cum au arătat unele observații, în care a fost posibilă determinarea activității enzimatică imediat după infarct, valorile fermentilor se situează, în primele 4—10 ore, în majoritatea cazurilor, încă în limite normale (94, 189, 538, 645, 712, 719, 794). Activitatea serică a GOTS și LDHS crește apoi rapid, primul ferment precedând, în această privință, cu câteva ore pe cel de al doilea; la 24—48 de ore de la declanșarea acci-

dentului, valorile GOTS devin maxime, scăderea activității LDHS începînd ceva mai tîrziu, în a treia sau a patra zi a bolii. După 4—7 zile, GOTS revine în limite normale, în timp ce LDHS rămîne crescută încă timp de 6—10 zile și, uneori, chiar pînă la 2 săptămîni de la debutul infarctului.

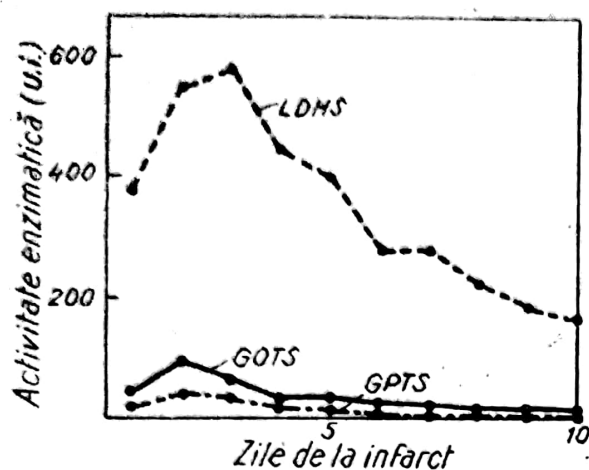


Fig. 7 — Curba valorilor medii ale activității LDHS, GOTS și GPTS, la 95 de bolnavi cu infarct miocardic, la care s-a putut stabili, suficient de exact, momentul accidentului.

Numai în unele cazuri există posibilitatea clinică de a efectua o determinare enzimatică în primele 24—48 de ore ale infarctului, reușind astfel prinderea curbei de activitate în ramura ei ascendentă, cum reiese din fig. 6. Mult mai frecvent se poate însă observa o evoluție a valorilor asemănătoare celei din fig. 8.

Obs. 2 (fig. 8) — O bolnavă, în vîrstă de 59 de ani, prezintă în timpul serii un acces de slăbiciune, cu transpirații profuze, senzație de constricție to-

racică și de vomă. După un tratament de 2 zile, efectuat de medicul casei, bolnava este internată în clinică, prezentînd colaps circulator (tensiune arterială = 80/45 mm Hg), leucocitoză (11 700) și temperatură 38°. Prima determinare enzimatică se efectuează la 4 zile de la debutul bolii. Electrocardiograma indică semnele unui bloc de ramură stîngă, iar după cîteva zile, modificări care pledează pentru un infarct miocardic antero-apical, în stadiul intermediar. În ziua a 3-a a tratamentului în clinică șocul este înlăturat, bolnava simțindu-se relativ bine. 17 zile mai tîrziu survine un nou acces stenocardic, grav, care duce bolnava, în cîteva minute, la moarte.

La acest caz s-au determinat, pe lîngă LDHS, GOTS și GPTS, încă alți doi fermenți, a căror activitate serică a evoluat de asemenea paralel. După cum reiese din compararea dintre fig. 6 și fig. 8, evoluția individuală a valorilor activității enzimatice depinde, în mod esențial, de momentul recoltării sîngelui. Mai înainte de a utiliza diagnostic un rezultat de analiză enzimologică, trebuie verificat, întotdeauna, dacă priza de sînge s-a efectuat „la timpul corespunzător”. În primele ore după accident, valorile se găsesc — chiar și la infarctele întinse, cu evoluție nefavorabilă — în limite normale (94, 335, 645, 719, 729); pe de altă parte, valori normale ale GOTS, obținute în

a 4-a—6-a zi, sau ale LDHS, după circa 10 zile de la accident, nu mai pot fi luate în considerare pentru diagnostic. Numărul relativ ridicat de rezultate fals negative, adică de niveluri enzimice normale la infarcte demonstrate clinic și electrocardio-

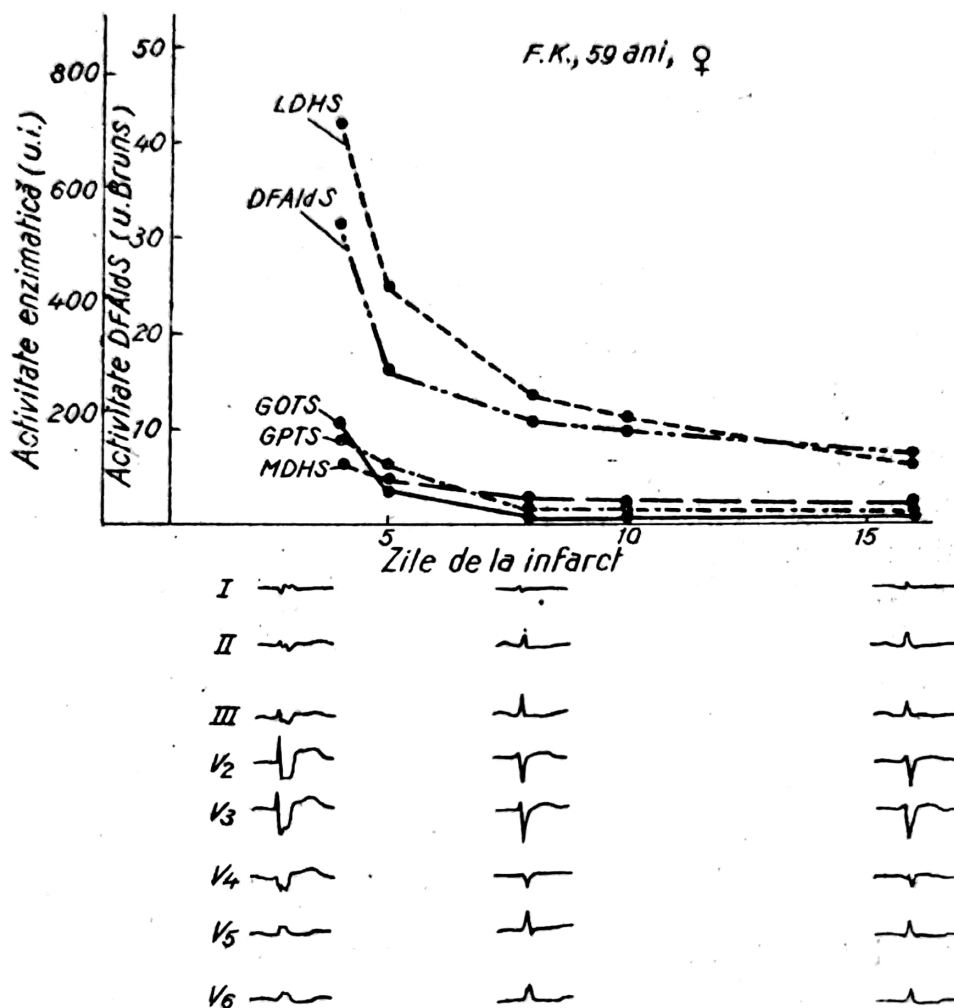


Fig. 8. — Activitatea LDHS, GOTS, GPTS 1,6-difosfofruct-aldolazei serice (DFAldS) și MDHS și traseele electrocardiografice după un infarct miocardic (semnele ECG sînt mascate, la început, de un bloc de ramură stîngă).

grafic, menționate uneori de lucrări mai vechi (143, 740), se bazează, cel puțin în parte, pe determinarea activității enzimice într-un moment nepotrivit.

Dacă înlăturăm toate cazurile în care prelevarea sîngelui nu a putut fi realizată la momentul oportun, ajungem la o cifră foarte scăzută de rezultate fals negative. Am putut constata, la 151 de bolnavi, la care anamneza, aspectul electrocar-

diografic, examenele biologice și evoluția indicau un infarct miocardic recent, numai 3 cazuri în care activitatea GOTS și LDHS nu era crescută. În 7 alte cazuri am observat creșteri numai ale valorilor LDHS, GOTS rămânând normală (la 3 din acești bolnavi se efectuaseră determinări enzimactice de abia în a 6-a zi a bolii); în 3 cazuri am observat situația inversă (creșteri ale activității GOTS, în prezența unor valori normale de LDHS). Această cifră, deja redusă, de rezultate fals negative este, cu siguranță, exagerat de ridicată, dat fiind faptul că nu s-au putut efectua, în toate cazurile, examene enzimologice dinamice și există deci posibilitatea neobservării unei creșteri patologice. Procentul mare de rezultate pozitive concordă cu concluziile a numeroase cercetări publicate în ultimii ani. În tabelul III sînt prezentate o serie de lucrări bazate pe o cazuistică mai bogată (vezi și IV, VII). La infarctele demonstrate electrocardiografic sau necropsic se poate evidenția, în aproximativ 97% din cazuri, o creștere a GOTS, respectiv LDHS.

Printre observațiile realizate dinamic, care prezintă totuși valori normale, se găsesc probabil și unii bolnavi la care nu a putut fi sesizată creșterea — poate doar trecătoare — a fermentilor serici. Pe baza cercetărilor clinice de care dispunem pînă în prezent se poate afirma, cu certitudine, că există situații, deși foarte rare, în care activitatea enzimatică *nu crește* după infarctul miocardic. În două cazuri personale, prezentînd infarct întins al peretelui anterior, am găsit cifre LDHS și GOTS normale, după 24—72 de ore de la accident. La o a 3-a bolnavă am constatat valori de asemenea normale, la examenul efectuat după 3 zile de la debut. Wachtler și Donato au găsit valori GOTS normale la 24 de ore după un acces grav, la un bolnav care — decedînd la scurt timp după aceea — a prezentat necropsic un infarct anterior extins (712). Cazuri izolate cu valori enzimactice normale au fost comunicate și de către alți autori (143, 144, 451 a, 484, 581, 597).

Nu este lămurit însă, pînă în prezent, dacă în infarctul miocardic corticoterapia determină, ca și în cazul afecțiunilor hepatice (vezi p. 80), o scădere sau chiar o normalizare a creșterii activității fermentilor serici; această situație este discutată, pe baza a două observații, de către Mayr (451 a), ai cărui bolnavi cu infarct miocardic au prezentat o activitate LDHS normală sub tratament cu prednisolon.

Pe baza variațiilor caracteristice ale valorilor GOTS și LDHS după un infarct miocardic, se poate determina, de obicei,

Tabelul III

Frecvența procentuală a creșterii activității fermentilor serici (GOT și LDH), la bolnavi cu infarct miocardic recent

Autorii	Fermentul	Numărul total al cazurilor	Din care, cu valori crescute (%)
Bobek, Karliček și Lahn (71)	GOT	38	100
Brüdigam și Schneider (96)	GOT	65	97
Burstein și Harjanne (107)	GOT	123	89
Chinsky și Sherry (119)	GOT	169	97
Forster (189)	GOT	100	95
Freeman, Jackson și Collier (198)	GOT	60	100
Hansen și Laursen (249)	GOT	87	97
Kattus, Watanabe și Semenson (335)	GOT	110	100
Keele, Goulden și Newman (336)	GOT	75	97
La Due (382)	GOT	300	99
Linde și Wising (412)	GOT	42	95
Ostrow, Steinberg, Ticktin, Polis și Evans (504)	GOT	60	97
Ratner și Sacks (541)	GOT	64	92
Rudolph și Lindeman (597)	GOT	106	97
Weissmann (729)	GOT	96	95
Wood, Atuk, Camp, Beckwith și Lowrance (760)	GOT	120	98
Zapfe (794)	GOT	76	95
Lass, Seitz și Waldmann (390)	LDH	148	100
Snodgrass, Wacker, Eppinger și Vallee (658)	LDH	94	100

momentul accidentului cu mai multă precizie, chiar în cazurile în care anamneza nu este demonstrativă; aceste determinări sînt mai fidele decît ceilalți indici de care dispunem: temperatura, leucocitoza, viteza de sedimentare, examenul ECG.

Nivelul activității fermentilor permite, de asemenea, în unele cazuri, *aprecieri prognostice*. În grupa de bolnavi cu valori ale LDHS și GOTS crescute, au apărut deosebit de pregnante simptomele de șoc (335, 336, 484, 605, 650) și s-a dezvoltat, relativ frecvent, o insuficiență cardiacă (96, 336). Mulți dintre acești bolnavi au decedat în prima zi de la accidentul ischemic. Deosebit de nefavorabilă, din punct de vedere prognostic, s-a dovedit în aceste cazuri creșterea activității GOTS pînă la de 6—8 ori valoarea normală (44, 64, 94, 179, 335, 336, 382, 412, 419, 484). 11 dintre cei 15 bolnavi ai noștri, ale căror niveluri GOTS depășeau 170 u.i., și 17 dintre cei 25 de bolnavi cu activități LDHS peste 800 u.i. au decedat.

majoritatea, în prima săptămână de la infarct (fig. 9 și 10). Valorile extreme prezentate de acești bolnavi au fost descrise, până în prezent, în literatură numai în cazuri izolate (119, 335, 384).

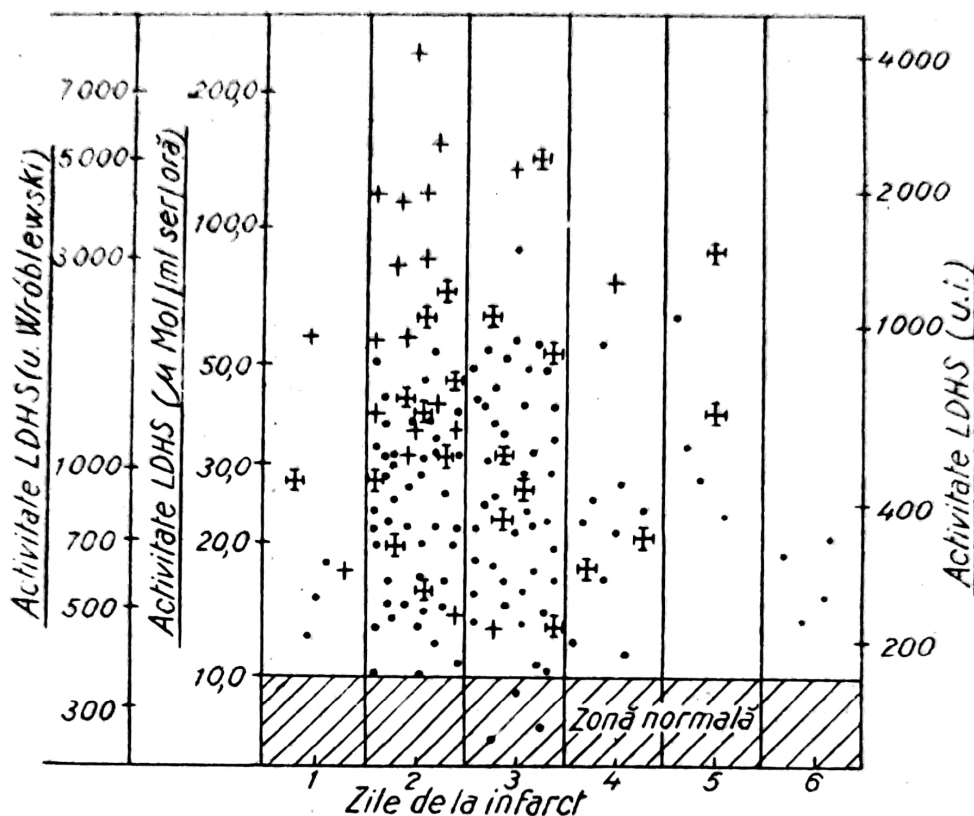


Fig. 9. — Valorile maxime ale activității LDHS la 151 de bolnavi cu infarct miocardic recent, notate în funcție de momentul accidentului. + = bolnav decedat în primele 6 zile de la debutul infarctului; + = bolnav decedat în timpul tratamentului din staționar, după trecerea primelor 6 zile.

Obs. 3 — Un bolnav, în vîrstă de 65 de ani, a prezentat, cu 3 luni în urmă, un infarct posterior. În dimineața internării se plînge de un acces stenocardic violent. În clinică se constată o stare de șoc, cu tensiune arterială complet prăbușită, leucocite 6 800, apoi progresiv o creștere pînă la 11 900. Pe electrocardiogramă apare o undă monofazică în conducerile precordiale V_2 — V_6 . Determinările enzimactice, efectuate la aproximativ 24 de ore de la accident, dau următoarele rezultate: LDHS — 4 180 u.i.; GOTS — 1 190 u.i.; GPTS — 638 u.i.; MDHS — 6 300 u.i. Nu au putut fi întreprinse și alte examene de control, întrucît bolnavul a decedat cîteva ore mai tîrziu; nu s-a făcut necropsie.

La fel ca la bolnavul mai sus amintit, la care aspectul electrocardiografic pleda pentru un infarct anterior întins, am găsit și în alte cazuri, cu valori ridicate ale enzimelor serice, aproape

fără excepție, infarcte de mari dimensiuni. Astfel de cifre se întâlnesc însă relativ rar după infarct. În marea majoritate a cazurilor, valorile LDHS depășesc de $1\frac{1}{2}$ —6 ori normalul, iar cele GOTS de 2—8 ori. Cercetări clinice comparative între

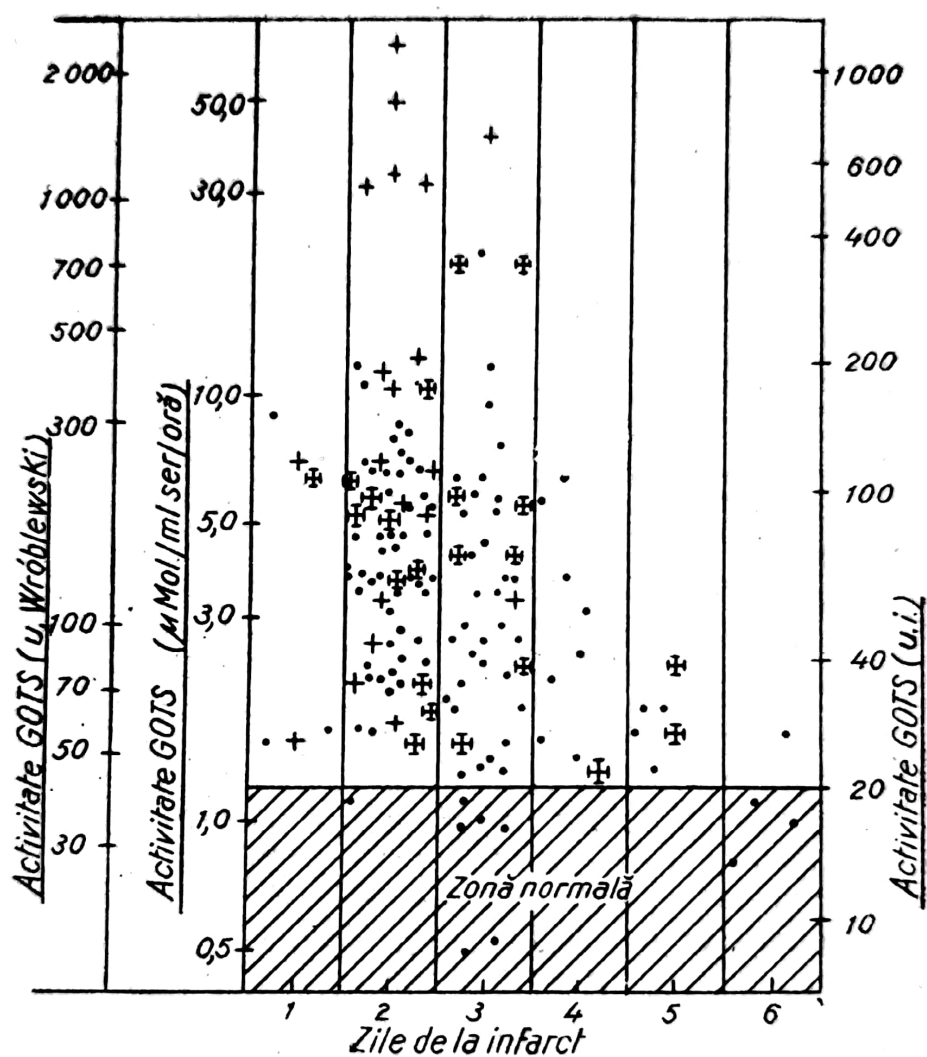


Fig. 10. — Valorile maxime ale activității GOTS la 151 de bolnavi cu infarct miocardic recent, notate în funcție de momentul accidentului (pentru alte indicații vezi fig. 9).

întinderea infarctului, atîta cît aceasta a putut fi apreciată electrocardiografic, și valorile maxime GOTS au demonstrat, asemănător constatărilor experimentale (vezi p. 154), existența unei oarecare corelații (95, 107, 144); aprecierea dimensiunilor infarctului pe baza valorilor enzimice în cazuri izolate este, de obicei, însă foarte dificilă. Nu este totdeauna posibilă dece-

larea momentului de activitate maximă, adesea cu totul trecător. Dar, chiar dacă admitem că există o corelație între întinderea infarctului și nivelul activității enzimatică serice, concluziile prognostice ale acestui raport au numai o valoare relativă, întrucât viitorul unui infarct cardiac nu depinde numai de mărimea teritoriului distrus. Pentru prognosticul tardiv, în special, nu putem trage concluzii pe baza acestor date.

În fig. 9 și 10 sînt prezentați bolnavii care au decedat începînd din ziua a 7-a de tratament, încă în staționar; majoritatea acestora au sucombat printr-o recidivă a accidentului ischemic. Printre ei se găsesc mai mulți a căror activitate enzimatică serică crescuse doar puțin imediat după infarct. Din punctul de vedere al semnificației prognostice a determinării fermentilor, trebuie să spunem că prognosticul este de obicei prost cînd valorile enzimelor sînt extrem de crescute, iar scăderea lor se face tardiv, fapt pentru care pledează unele observații clinice (189, 541, 794); un nivel al fermentilor doar moderat crescut nu este compatibil, totdeauna, cu o evoluție lipsită de complicații.

Cînd datele electrocardiografice dovedesc prezența indiscutabilă a unui infarct miocardic, determinările enzimatică pot numai să confirme și să completeze diagnosticul. O importanță esențială pentru clinică o au aceste determinări, numai în cazurile în care semnele ECG tipice de infarct sînt mascate de alte tulburări. Numărul acestor cazuri este relativ important. Grewin (citată după 63) a găsit numai la $1/2$ — $1/3$ dintre bolnavii săi cu infarct inițial modificări ECG tipice, cifra fiind încă și mai mică la infarctele repetate (la 21 din cei 151 de bolnavi ai noștri am constatat aspecte electrocardiografice negative sau dubioase).

Diagnosticul electric al infarctului este îngreunat deosebit de frecvent, de tulburări de conducere. La bolnava ale cărei date sînt prezentate în fig. 8, am observat mascarea semnelor de infarct anterior de către un bloc de ramură stîngă; nivelul caracteristic al fermentilor a precizat însă diagnosticul în primele zile ale tratamentului în staționar. O importanță asemănătoare au examenele enzimatică, în cazurile în care aprecierea modificărilor ECG este îngreunată de aritmii de un tip stîng patologic sau de un sindrom W-P-W. În alte cazuri, din contra, nivelul normal al fermentilor poate constitui un element hotărîtor pentru diagnostic; astfel, după cum au putut arăta la un bolnav Kaindl și colab. (326), pot apărea modificări ECG

„tipice“ de infarct (în cazul publicat, prezența undei Q în precordiale), deși acesta nu există; autorii au putut demonstra acest lucru în cazul amintit, la controlul necropsic.

O mare valoare diagnostică au, în multe cazuri, determinările enzimatică cu ocazia unei recidive a infarctului (44, 119, 144, 369, 420). Variațiile fermentilor preced, de multe ori, modificările electrocardiografice sau devin criteriul diagnostic hotărâtor, când aspectul ECG este necaracteristic sau negativ, deoarece există necroze limitate, în zone miocardice cu condiții de conducere deficitară, sau pentru că este vorba de infarcte multiple, ai căror curenți de acțiune se neutralizează reciproc. Observațiile de mai jos constituie un exemplu pentru faptul că diagnosticul unui infarct miocardic poate fi stabilit pe baza rezultatelor enzimologice, când modificările ECG tipice apar târziu sau sînt absente.

Obs. 4 (fig. 11) — O bolnavă, în vîrstă de 62 de ani, prezentase, cu 2 ani în urmă, primele tulburări anginoase. Cu aproximativ 24 de ore înaintea internării apare un acces stenocardic sever, cu transpirații profuze, greață și vărsături. În momentul internării, tensiunea arterială atinge 160/90 mm Hg, scăzînd în ziua următoare la 110/70. Temperatura maximă în ziua a 3-a este de 39°,2; se normalizează începînd din

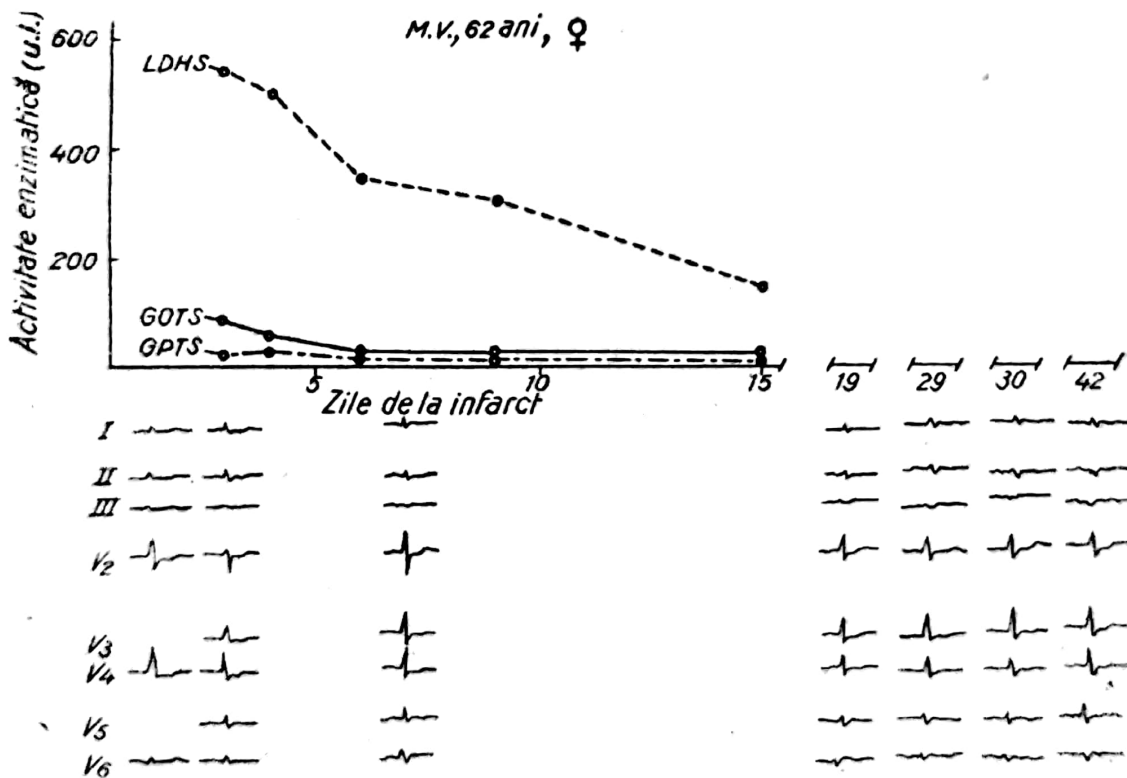


Fig. 11. — Comportarea activității enzimatică serice într-un infarct miocardic (aspect electrocardiografic, la început necaracteristic).

ziua a 11-a. În ziua a doua, leucocitele = 9 000 ; în ziua a 5-a = 7 000. Electrocardiograma arată, la început, modificări necaracteristice și de abia după 4 săptămâni apar, în examenele de control, unde T negative evidente în V_5 — V_6 și schițate în V_4 și D_1 , modificări care pot fi atribuite unui infarct apical. Enzimele serice, determinate pentru prima oară la 48 de ore de la accidentul ischemic, erau net crescute, scăzând, în intervalul de timp tipic pentru infarctul miocardic, până la cifre normale. Bolnavul părăsește spitalul după 9 săptămâni de internare.

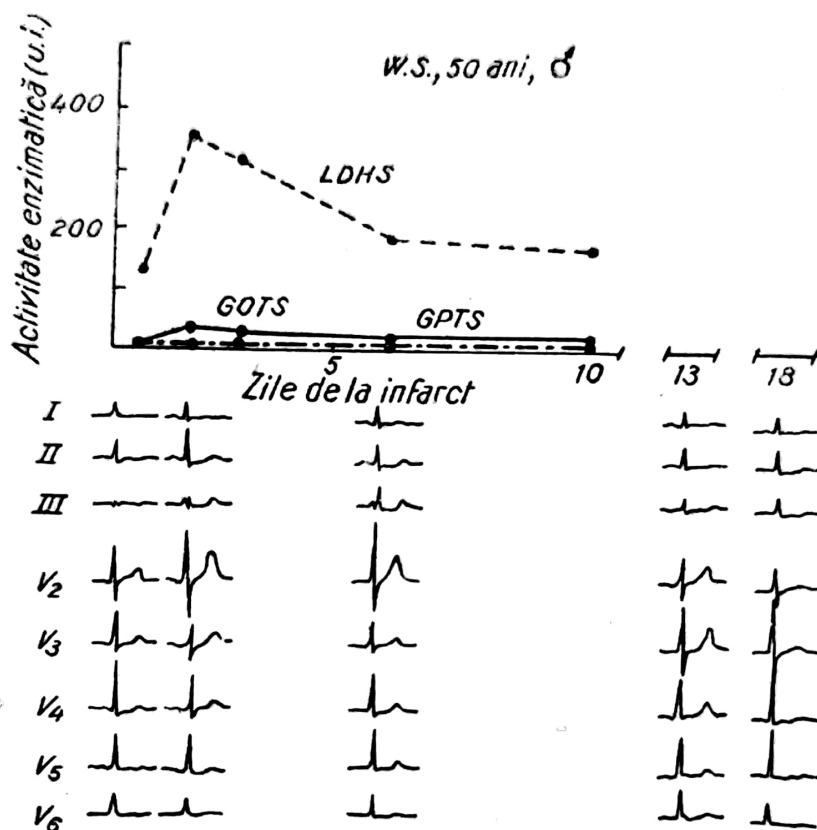


Fig. 12. — Comportarea activității enzimice serice într-un caz de infarct miocardic (electrocardiograma repetată nu oferă nici un indiciu în acest sens).

Obs. 5 (fig. 12) — Un bolnav, în vîrstă de 49 de ani, a suferit în urmă cu 9 luni de un infarct miocardic posterior, care a evoluat fără complicații; cu 2 ore înaintea internării, se instalează un acces anginos deosebit de sever, cu grețuri și transpirații profuze. În momentul internării, tensiunea arterială este de 160/100 mm Hg, scăzînd în zilele următoare pînă la 140/90. Leucocitele ating 10 300, temperatura $37^{\circ},8$ și din ziua a 5-a bolnavul devine apiretic. V.S.H., care inițial a fost 18/35 mm, a crescut pînă la 32/62 mm în ziua a 9-a. ECG prezintă tulburări de depolarizare ale fazei de excitație globală și ale repolarizării ventriculare, dar nu apar, la examene repetate, semne tipice de infarct. La circa 4 ore de la accesul stenocardic, se recoltează sînge pentru primele determinări enzimice, care indică valori LDHS normale. 24 de ore mai tîrziu se observă o creștere netă a LDHS și GOTS, cedînd în 6, respectiv 4 zile.

În primele paragrafe ale acestui capitol s-au discutat modificările activităților enzimatică în infarctele transparietale clasice; ultimele două observații ne îndreaptă către cazurile-limită, atât de frecvent observate în clinică și practica de ambulatoriu, la care, pe de o parte, durata și intensitatea accesului dureros și a simptomelor vegetative însoțitoare pledează împotriva unei ischemii cu tulburări funcționale reversibile (în sensul unei angine pectorale simple), dar la care lipsesc, pe de altă parte, modificările complexului *QRS* și deci semnele electrocardiografice tipice ale unui infarct transparietal. Tot aici se încadrează și reacțiile ischemice cu negativități tranzitorii ale undei *T*, respectiv subdenivelări *ST* trecătoare, ca și tabloul infarctului rudimentar, cu *T* terminal negativ izolat, predominant în derivațiile precordiale. Graybiel include aceste modificări-limită în denumirea de „sindrom coronarian intermediar” (cit. de 296 a, 375).

Dacă în angina pectorală simplă nu pot fi puse în evidență variații ale enzimelor serice, iar în infarctele clasice se observă, aproape fără excepție, creșteri nete ale valorilor activității enzimatică, în aceste cazuri „intermediare” rezultatele sînt neomogene. Lieberthal și colab. (409) au constatat, după 48 de accese stenocardice severe cu inversarea undei *T*, la 19 bolnavi, valori GOTS cert patologice sau normale, iar în alte 10 cazuri rezultate dubioase, activitatea enzimei variind în zona de limită dintre valorile normale și cele patologice. Zapfe (794), pe 8 bolnavi ale căror trasee ECG prezentau infarcte anterioare rudimentare, a observat la 5 dintre ei valori GOTS ușor crescute. Și în cazul unor aspecte electrocardiografice de tipul unui infarct subendocardic nu s-a putut evidenția o creștere a valorilor GOTS decît la o parte din cazuri (374). Unii autori consideră variațiile activității GOTS cu amplitudine pînă la 10 u.i. drept indiciul unei ischemii ireversibile, chiar dacă nivelul maxim rămîne încă în limite normale (107, 144, 222, 335).

În astfel de situații la limită, pericolul unor aprecieri eronate este destul de mare. Este drept că determinările GOTS pot să pună în evidență necroze de mici dimensiuni; s-a observat astfel, experimental, că infarctizarea a circa 1 g țesut miocardic poate determina o creștere semnificativă a GOTS (383). Obținerea unor valori enzimatică normale, la mai multe examene, repetate în primele 2—5 zile de la un acces stenocardic, exclude, în mare măsură, prezența unui infarct. Tre-

buie să atragem de asemenea atenția asupra consecințelor terapeutice și traumatismului psihic pe care îl reprezintă pentru bolnav interpretarea în sensul unui infarct a unei discrete creșteri a GOTS. Zimmermann-Meinzinger subliniază faptul că statisticile, în care toți bolnavii cu GOTS mărită sînt considerați ca avînd, în mod cert, infarcte miocardice, arată o mortalitate surprinzător de redusă și rezultate terapeutice adesea „extraordinare” (806). Cu cît este mai puțin caracteristic aspectul clinic și electrocardiografic, cu atît mai critică trebuie să fie aprecierea valorilor enzimatiche. Diagnosticul de infarct se poate pune, în cazurile dubioase, numai cînd urmărirea dinamică a fermentilor, prin examene repetate în perioada de timp oportună, indică tabloul tipic al unui infarct miocardic clasic. Prin „examene repetate în perioada corespunzătoare” se înțeleg determinările enzimatiche executate cel mai tîrziu în zilele a 2-a—a 3-a de la accident și repetate în cel puțin 3 zile, succesiv.

Ținînd seamă de aceste criterii, se poate stabili diagnosticul de infarct miocardic, cu ajutorul dozării fermentilor, într-un număr de cazuri care erau etichetate, pînă în prezent, drept angină pectorală gravă, insuficiență coronariană acută ori cronică sau microinfarct. Încadrarea și aprecierea diagnostică a modificărilor activității enzimaticice serice, care se mențin în limite normale sau de graniță, rămîn totuși dificile și problematice. Relațiile dintre variațiile fermentilor serici și substratul lor anatomopatologic de la nivelul mușchiului cardiac sînt încă, în mare parte, nelămurite, și anume tocmai în zona de trecere dintre necroza celulară ireversibilă și ischemia miocardică tranzitorie. În literatura de enzimologie clinică se întîlnește, adesea, afirmația că apariția unor valori crescute ale fermentilor serici presupune, indiscutabil, prezența unei necroze celulare. Este adevărat că într-un număr de cazuri afirmația aceasta este cu totul exactă. O serie de observații experimentale și clinice (vezi p. 155) pledează însă pentru faptul că și în cazul leziunilor celulare reversibile pot fi eliberate în torentul circulator proteine enzimaticice, datorită tulburărilor permeabilității de membrană. Dacă acest fenomen joacă un rol în cazul tulburărilor de irigație a miocardului și dacă el poate determina modificări de activitate a fermentilor serici, evidențiabile prin metodele de care dispunem — iată o întrebare care nu poate fi clarificată, în mod definitiv, în prezent. Ar trebui, totuși,

să ținem seama de aceste posibilități în vederea aprecierii clinice a valorilor enzimaticice de graniță.

O altă dificultate în stabilirea diagnosticului de infarct miocardic constă în faptul că, în literatura clinică, termenul nu este utilizat peste tot în același sens, dar mai ales în faptul că problema limitei, începînd de la care se poate vorbi de infarct, nu este elucidată în mod unitar (218). Necrozele subendocardice, de exemplu, sînt considerate de unii drept infarcte, în timp ce alți autori se pronunță împotriva acestei încadrări. Determinările enzimaticice permit, astăzi, stabilirea unor concluzii diagnostice clare în cazuri considerate, pînă nu de mult, îndoielnice; observațiile pe care le posedăm pledează, din acest punct de vedere în favoarea faptului că limitele actuale ale noțiunii clinice curente de infarct trebuie mult lărgite. Pericolul supraaprecierii rezultatelor determinărilor enzimaticice, în cadrul unei lărgiri exagerate a conținutului noțiunii de infarct, poate fi ocolit numai prin judecarea concomitentă a tabloului clinic și a modificărilor electrocardiografice. Diagnosticul de infarct nu poate fi stabilit exclusiv pe baza alterațiilor traseului ECG și nici plecînd de la preponderența rezultatelor de laborator. Vom evita, în mare măsură, concluziile eronate, dacă vom cere, în concordanță cu propunerea lui Zollner și Rainer (807), pentru a avea certitudinea unui infarct miocardic recent, prezența a minimum 2 din următoarele 3 simptome cardinale:

1. tabloul clinic (inclusiv anamneză și modificări biologice) în sensul unui sindrom miocardic acut (255);
2. aspect electrocardiografic tipic;
3. activitatea crescută a fermentilor serici, cu ridicarea și coborîrea caracteristică a valorilor, în strînsă legătură de timp cu momentul presupusului accident.

Un motiv important pentru necesitatea unei aprecieri critice, îndeosebi a valorilor de graniță, este nespecificitatea modificărilor activității enzimaticice. După cum vom arăta mai amănunțit în capitolele următoare, în numeroase afecțiuni extracardiace pot fi observate creșteri ale LDHS și GOTS. Așa, de exemplu, trebuie menționate, printre sindroamele dureroase acute care pot intra în diagnosticul diferențial al unui infarct miocardic, în primul rînd emboliile pulmonare, colecistitele și pancreatitele acute.

Considerarea relațiilor temporale dintre presupusul infarct și creșterea sau scăderea caracteristică a activității enzimaticice serice, în special pe baza determinării paralele a mai multor fermenti, duce, în multe cazuri, la învingerea dificultăților

diagnosticului diferențial. Vom mai discuta ulterior, rezumativ, aceste posibilități diagnostice, care rezultă din dozarea simultană a mai multor fermenți serici, și anume cu ocazia trecerii în revistă a modificărilor de activitate enzimatică în alte boli interne. Vom aminti aici numai pe scurt problema fermentului sau a „bateriei” de fermenți care sînt cei mai indicați pentru stabilirea diagnosticului de infarct miocardic.

Numeroși cercetători au studiat, comparativ, valoarea diagnostică, a GOTS și LDHS (19, 64, 167, 198, 250, 348, 406, 409, 463, 502, 532, 581, 607, 667, 740, 763). Majoritatea lucrărilor indică o frecvență ceva mai mare a rezultatelor fals-negative pentru GOTS, decît pentru LDHS. Aceste deosebiri se datoresc, în mod cert, scăderii, evident mai lente, a valorilor activității LDHS, în comparație cu GOTS, după un infarct miocardic. La toți bolnavii, la care examenele s-au efectuat de abia din zilele a 4-a — a 5-a de la accidentul ischemic, determinarea GOTS nu mai poate fi utilizată drept criteriu diagnostic. Făcînd abstracție de fidelitatea ceva mai mare a dozării activității LDHS, aceasta este preferată de diferiți autori și din motive tehnice (348, 390, 581, 658, 740), întrucît, prin testul optic, se determină mai ușor activitatea LDHS, decît cea a GOTS.

Există însă motive care pledează și pentru o examinare de rutină a GOTS în toate cazurile suspectate de infarct miocardic recent. Mărirea activității acestui ferment poate fi pusă, de obicei, în evidență cu cîteva ore mai devreme (vezi obs. 5, la p. 34). În plus creșterea relativă a valorilor GOTS este, de obicei, mai mare decît aceea a activității LDHS; în materialul nostru clinic (151 de cazuri), valorile GOTS depășesc în 35% din cazuri de peste 5 ori limitele normale, iar LDHS doar într-o proporție de 16%. În sfîrșit, rezultatele fals- pozitive, determinate extracardiac, sînt mai rare și mai ușor de pus în evidență în cazul testului GOTS, decît în cazul determinării LDHS. Problema utilității mai mari a unuia dintre acești doi fermenți, în diagnosticul infarctului, nu poate fi deci clarificată univoc. Întrucît rezultatele se completează din multe puncte de vedere, considerăm indicat să dozăm, după fiecare acces stenocardic, în primul moment, activitatea ambelor enzime. Examenle ulterioare pot să se limiteze, de obicei, la determinarea uneia singure, fiind de preferat în acest caz LDHS.

În ceea ce privește aprecierea importanței celorlalți fermenți (indicați în tabelul II) în stabilirea diagnosticului de infarct, ne stau la dispoziție cercetări suficiente numai pentru 3 dintre ei. În mod asemănător, comportării LDHS și GOTS există, în primele zile după infarct, de cele mai multe ori, și o creștere a valorilor malicodehidrogenazei, MDH (19, 62, 502, 532, 655, 715) și 1,6-difosfofructaldolazei, DFAld (96, 250, 425, 512, 532, 596, 710, 740) în ser (vezi și obs. 2, p. 26). Creșterea și scăderea valorilor MDH evoluează, în mare măsură, paralel celor ale LDH (19), în timp ce curba activității serice a DFAld se suprapune, după infarct, aproape perfect pe aceea a GOTS (96). Variațiile de activitate a LDH și DFAld se întâlnesc de asemenea, și în numeroase boli extracardiace; amândoi acești fermenți nu sînt deci specifici infarctului miocardic. Întrucît dozarea lor este tehnic mai dificilă, în comparație cu LDH, cele 2 enzime menționate nu ne oferă avantaje deosebite în cazul unui infarct miocardic.

Există numeroase comunicări cu privire la comportarea GPTS în infarctul miocardic. Activitatea acestui ferment este determinată, de obicei, împreună cu aceea a LDHS și GOTS (15, 167, 382, 406, 409, 532, 607) sau numai a GOTS (71, 121, 188, 361, 389, 420, 596, 701). Valorile GPTS cresc după infarctul miocardic numai la aproximativ 60% din cazuri. Dintre cei 151 de bolnavi cu infarct miocardic pe care i-am urmărit, 46 au prezentat un nivel GPTS normal, la 77 cifrele au crescut pînă la un maximum depășind de 2 ori normalul, iar la 28 de bolnavi — dintre care 15 decedați — s-au pus în evidență valori foarte ridicate. Apogeul ascensiunii activității GPTS, după un infarct miocardic, se situează, de obicei, cu 12—24 de ore în urma vîrfului curbei GOTS; foarte adesea, în special în cazurile cu valori net crescute, revenirea la normal a GPTS este ceva mai lentă, în comparație cu GOTS (vezi obs. 2). Curba nivelului seric al GPT se încrucișează în astfel de cazuri cu cea a GOT, la aproximativ 4—5 zile de la infarct. Este posibil să intervină în acest fenomen și eliminarea mai lentă a GPT din plasmă (vezi p. 164).

Dozarea GPTS nu are o valoare deosebită pentru diagnosticarea infarctului miocardic. Dacă se determină însă activitatea acestei enzime în paralel cu GOTS, se poate aprecia, de obicei, foarte bine, prin compararea celor două valori, componenta de origine hepatică a creșterii GOTS. Raportul GOTS/GPTS atinge în primele 2—3 zile de la un infarct miocardic cel puțin 2,0; valorile sale sînt adesea chiar și mai mari. Această relație poate fi deplasată în favoarea GPTS, cînd o infarctizare întinsă, cu colaps sever, duce la leziuni hepatice

anoxemice, constituind un factor esențial al creșterii activității transaminazelor serice, în astfel de cazuri, de obicei, deosebit de pronunțată. Când raportul GOTS/GPTS se apropie de 1,0 sau GPTS depășește GOTS și nu revine în 4—6 zile la limitele normale, diagnosticul de infarct este de revizuit și trebuie să ne amintim aici, pe de o parte, posibilitatea unei leziuni hepatice primitive, evoluind ca boală însoțitoare, independent de infarct, iar pe de altă parte trebuie discutate, în cadrul diagnosticului diferențial, o afecțiune acută a căilor biliare, o pancreatită, o insuficiență cardiacă acută sau o embolie pulmonară.



Introducerea unui nou test enzimatic în diagnosticul clinic al infarctului miocardic ar putea avea sens numai în cazul în care acest nou test ar fi mai sensibil, mai specific sau mai simplu, din punct de vedere tehnic, decât determinarea LDHS sau GOTS. Criteriul unei specificități mai mari, cu păstrarea unei sensibilități cel puțin egale, ar putea fi îndeplinit, după rezultatele cercetărilor lui Dreyfus și colab. (155), confirmate ulterior în repetate rânduri (128 a, 191, 324 a, 476 a, 612, 668, 669) de către creatinfosfokinază (CFK). Activitatea serică a acestui ferment poate fi determinată, după Tanzer și Gilvarg (677), prin testul optic trifazic; Rotthauwe și colab. (594) au modificat această tehnică, adaptând-o scopurilor clinice. Perfecționările aduse, între timp, de către Stein și Lamprecht (665 a) au crescut, în mod considerabil, sensibilitatea determinării CFK în ser și țesuturi. Fermentul catalizează reacția reversibilă a fosforilării creatinei, prin adenozintrifosfat, și se întâlnește în concentrații ridicate în musculatura cardiacă și scheletică.

În primele 3—6 ore de la un infarct miocardic se observă, aproape regulat, o creștere a activității serice a CFK. Valorile maxime apar după circa 24 de ore, atingând cifre de 2—30 de ori peste normal. Rezultatele fals-pozitive, determinate de afecțiuni extracardiace, sînt rare. Anumite forme ale miopatiilor miogene, la care se observă de asemenea valori foarte ridicate (vezi p. 134), pot fi îndepărtate, de obicei, fără dificultate. Pentru evitarea unor concluzii diagnostice eronate, trebuie să ținem însă seama de faptul că activitatea CFK poate crește în ser și după traumatisme musculare sau eforturi fizice. Kaffarnik și Klaus (324 a) au observat o creștere de 10 ori peste normal a CFK, la un bolnav cu leziuni determinate de un accident de circulație, iar Colombo și colab. (128 a) au constatat valori pînă la dublul celor normale, la indivizi sănătoși, după efort fizic. În concordanță cu rezultatele lui Müller și colab. (476 a), am observat și noi valori CFK ridicate într-un caz de miocardită. CFK este deci „specifică mușchiului“, dar nu „miocardului“ și în nici un caz „infarctului“. Valoarea diagnostică a acestei enzime este diminuată și de caracterul trecător al modificărilor activi-

tății sale serice după un infarct miocardic ; încă din zilele a 3-a — a 4-a de la accident, CFK coboară din nou în limite normale. Determinarea activității CFKS poate să întregască astfel, în unele cazuri, rezultatele obținute cu LDHS și GOTS, dar nu le poate înlocui în diagnosticul infarctului miocardic.

Posibilități superioare în diagnosticul mai specific al unui infarct miocardic ne oferă, se pare, determinarea fracționată a activității LDHS după o metodă elaborată de Hess (284). Acest autor a demonstrat că LDH miocardică posedă însușiri cromatografice diferite de fermentul omolog din ficat sau mușchiul scheletic ; enzima este legată puternic de către DEAE-celuloză¹, în anumite condiții, în timp ce apoproteina LDH hepatică sau musculară, rămîne în soluție (vezi p. 149). Cercetări personale, efectuate pe 16 bolnavi, au arătat că în primele 4 zile de la un infarct miocardic se absorb de către celuloză, de obicei, peste 75 % din activitatea serică a LDH. Valori de absorbție similare am întîlnit, pînă în prezent, numai în anemiile hemolitice, anemia pernicioasă și într-un caz de seminom cu metastaze. În alte neoplasme, în leucemii, în mononucleoză, în insuficiența cardiacă, în emboliile pulmonare și în leziunile hepatice, am găsit valori, în general, net inferioare. Absorbția diferențiată a LDH pe celuloză ni s-a părut deosebit de utilă pentru diferențierea infarctului miocardic de o embolie pulmonară (vezi p. 45). Astăzi, cînd se poate obține în comerț o DEAE-celuloză special preparată pentru testul de absorbție LDHS, utilizarea acestei metode nu mai prezintă dificultăți deosebite, completînd astfel determinarea activității serice totale a LDH.

Cercetări comparative efectuate cu alte metode clinice-chimice au arătat că, în primele 3—4 zile după un infarct miocardic, determinarea GOTS este superioară, din punctul de vedere al specificității și sensibilității sale, atît determinării proteinei C-reactive (37, 107, 167, 313, 372, 392), cît și fibrinogenului (37, 389, 425). De abia în fazele mai tardive se obțin cu aceste din urmă două metode indicații diagnostice mai bune ; ele sînt de aceea utile, în special pentru determinări dinamice. De o valoare diagnostică mai redusă, dar prezentînd interes din punct de vedere patogenic, este observația lui Gazes și colab. (209), care au arătat că există o corelație pozitivă strînsă între valorile noradrenalinei și ale GOT în serul bolnavilor de infarct miocardic.

¹ Dietilaminoetil — celuloză (nota trad.).

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

La bolnavii cu cardiopatii cronice, fără semne de insuficiență, valorile fermentilor sînt în general în limite normale. Dacă se instalează însă decompensarea, se pot evidenția, la o parte dintre acești bolnavi, creșteri moderate ale activității enzimatice. În majoritatea cazurilor, valorile GOTS (195, 408, 560, 634, 661, 729, 733) și GPTS (560, 630, 661, 733) nu depășesc dublul pînă la triplul cifrelor normale; modificările de activitate ale LDHS sînt, de asemenea, reduse (427, 658, 733, 803). Am găsit valori ușor crescute ale transaminazelor serice și ale LDHS la aproape toți cardiacii cu ficat de stază, a căror bilirubinemie era mai mare de 20 mg⁰/₁₀₀. Paralel cu cedarea semnelor de stază, sub influența tratamentului corespunzător, se normalizau și valorile activității enzimatice. Numai la unii bolnavi, cu semne clinice pregnante de ciroză cardiacă, nu am putut evidenția cifre crescute, deși exista un icter net.

Leziunile hepatice parenchimatoase, determinate de stază, par să nu constituie singurul factor care duce la creșterea activității enzimatice în serul bolnavilor cu insuficiență cardiacă. West și colab. (733) au determinat mai mulți fermenti serici la 224 de cardiaci cu semne de decompensare și au constatat că, pe lîngă BSP și bilirubinemie, numai variațiile de activitate ale GPTS sînt dependente de tipul insuficienței cardiace; valori patologice au fost găsite aproape exclusiv la bolnavii cu insuficiență cardiacă dreaptă. Cei trei fermenti glicolitici examinați (LDH, fosfohexozoizomerază și aldolază), ca și GOTS au arătat, din contra, variații de activitate independente de prezența unei insuficiențe cardiace stîngi sau drepte. Enzimele menționate erau crescute la aproximativ 40—60% din bolnavi, în timp ce mărirea activității transaminazelor serice — deosebit de pronunțată în hepatopatii, în raport cu LDHS — nu a putut fi evidențiată decît în 12% din cazuri. Pe baza acestor rezultate, trebuie să admitem că nu numai staza hepatică este cauza modificărilor activității enzimatice din insuficiența cardiacă, ci intervin, de asemenea, și leziunile celulare generale, determinate de anoxemie.

Un mecanism patogenetic asemănător stă, probabil, și la baza creșterii activității GOTS, observată, oîteodată, în tahiaritmii cu o frecvență de peste 160—180/min. (120, 121, 701). Valorile nu depășesc de obicei triplul normalului; numai într-un singur caz s-a găsit o activitate de peste 360 u.i. (120), la o bolnavă care a decedat în scurt timp printr-o fibrilație ventriculară, necropsia evidențiind necroze hepatocelulare centrolobulare întinse. Faptul că valorile GPTS — cînd au fost și ele determinate — se situează, la o parte dintre bolnavii cu tahiaritmii, deasupra limitelor GOTS indică, de asemenea, participarea ficatului la geneza variațiilor enzimatice din aceste cazuri.

Valori foarte ridicate ale GOT (39, 144, 167, 172, 420 a, 596, 605, 650), ale GPT (167, 596, 605) și ale aldolazei (512, 596) au fost observate de mai multe ori în serul bolnavilor cu insuficiență cardiacă dreaptă acută. În unele cazuri s-a ajuns până la o creștere a transaminazelor depășind de peste 80 de ori cifrele normale (144, 345, 346, 596, 605, 650); mortalitatea acestui lot de bolnavi a fost ridicată, iar necropsia a arătat în toate cazurile necroze hepatice centrolobulare accentuate. Bang și colab. (39) au găsit la bolnavii lor o corelație pozitivă între mărimea leziunilor hepatocelulare, determinate histologic, și valorile maxime ale GOTS. La baza insuficiențelor cardiace drepte acute se afla, adesea, un infarct miocardic întins; în celelalte cazuri era vorba de agravarea bruscă a unor alte cardiopatii.

Kilip și Payne (345, 346) subliniază faptul că asocierea insuficienței cardiace drepte acute cu un colaps grav este cauza esențială a acestei creșteri mari a transaminazelor. Dintre cei 4761 de bolnavi ai cazuisticii acestor autori, 17 cazuri prezentau o creștere a activității GOTS, neexplicabilă printr-o afecțiune hepatică primitivă; 11 dintre acești bolnavi sufereau de un infarct miocardic, 6 de o insuficiență cardiacă acută; în toate cazurile exista un colaps sever, iar la 16 bolnavi s-au găsit, în plus, semnele unei insuficiențe drepte.

Logan și colab. (420 a) menționează 3 bolnavi cu stenoză aortică, ale căror valori GOTS ridicate (peste 500 de u.i.) au dus la diagnosticarea unei hepatite acute; la examenul necropsic nu s-a constatat însă nici un indiciu în acest sens, creșterea activității enzimatică fiind determinată, probabil, prin insuficiența cardiacă, cu o necroză centrolobulară hepatică pronunțată. Într-un caz asemănător (un bolnav în vîrstă de 65 de ani, cu stenoză aortică și insuficiență cardiacă globală severă) am găsit următoarele valori de activitate: LDHS — 2130 u.i.; GOTS — 1180 u.i.; GPTS — 720 u.i.; bolnavul a decedat 5 zile mai tîrziu, iar necropsia a putut să elimine infarctul miocardic, embolia pulmonară și hepatita dintre cauzele acestor importante creșteri ale fermentilor serici.

Cifre astfel de ridicate se găsesc desigur rar în insuficiența cardiacă. În astfel de cazuri, eliminarea unui infarct miocardic nu este însă totdeauna ușoară. Împotriva prezenței acestuia pledează o creștere relativ mai mare a transaminazelor și în special a GPTS, în comparație cu LDHS. Un alt indiciu de diagnostic diferențial ne este oferit de testul de absorbție celu-

lozică (vezi p. 157); la bolnavii noștri am observat în insuficiența cardiacă acută valori sub 80%, în cazul mai sus amintit LDHS adsorbită fiind doar într-o proporție de 15%.

O insuficiență cardiacă dreaptă acută constituie, probabil, și cauza creșterii activității transaminazelor (până la de 5 ori peste normal), pe care a observat-o Colldahl (128) la astmaticii cu insuficiență respiratorie pronunțată; nivelul seric al LDH a rămas, din contra, nemo-dificat.

AFECCIUNILE CARDIACE INFLAMATOARE

În *pericarditele* acute de diverse etiologii, s-au constatat de obicei valori transaminazice normale (120, 200, 494, 504, 721); numai la câțiva bolnavi s-au găsit cifre ușor crescute (330, 494). Nivelul cel mai ridicat al activității GOTS observat până în prezent, în cazul unei pericardite floride, atinge doar 80 u.i. (330). La fel de puțin pronunțate sînt și modificările de activitate ale LDHS (427, 740). Am găsit astfel, la o bolnavă în vîrstă de 31 de ani, cu o pericardită acută, o creștere a LDHS pînă la un maximum de 546 u.i., atins într-a 6-a zi de la debutul tulburărilor; după alte 6 zile, valorile reveniseră la normal. Este drept că în acest caz aspectul electrocardiografic pleda pentru o participare miocardică, fapt întărit și de creșterea activității creatinfosfokinazei serice, durînd 10 zile; valorile transaminazelor s-au menținut la această bolnavă, în cursul întregii evoluții a bolii, în limite normale.

Experimental, s-a constatat o creștere a GOTS numai în cazurile în care examenul histologic evidenția necroze subepicardice (4, 219, 494, 508).

În reumatismul Bouillaud-Sokolski au fost observate cazuri izolate cu o creștere redusă a GOTS și LDHS atunci cînd indiciile clinice pledau pentru o *cardită* (116, 450, 457, 495). Întrucît modificările de activitate nu apar regulat în cadrul carditei reumatismale și nu au relații univoce cu tabloul clinic, determinările enzimactice sînt inutile pentru aprecierea activității procesului reumatic și a unei eventuale participări cardiace. Problema este îngreunată și de faptul că cercetările au fost efectuate, în parte, în timpul unui tratament cu aspirină; studii pe copii sănătoși (438), ca și experiențe pe animale (177, 315) au demonstrat că aspirina și piramidonul determină o ușoară creștere a transaminazelor și a altor fermenți serici.

Ridicarea nivelului GOTS pînă la maximum de 115 u.i. a fost observată de Chesler (118) la 5 din 6 copii cu difterie toxică; 3 dintre ei au prezentat semne electrocardiografice de *miocardită*, la scurt timp după creșterea fermentilor. În materialul clinic al lui Choresis (121 a), cuprinzînd 49 de difterici, s-au putut evidenția corelații între nivelul valorilor GOTS și gravitatea modificărilor electrocardiografice; cifra cea mai ridicată a fost de 215 u.i. La 24 de bolnavi cu *endomiocardiofibroză*, examinați de Campbell și Somers (114), s-a observat doar rareori o creștere ușoară a activității GOTS.

BOLILE VASCULARE

Anevrismul disecant

În puținele cazuri de anevrism disecant, examinate pînă în prezent din punct de vedere enzimologic, s-au găsit valori GOTS normale (1 a, 581, 692, 723) sau ușor crescute (491, 581, 692, 729, 794). La 5 bolnavi, activitatea GOTS a crescut cu puțin timp înaintea morții, depășind de 10 ori limitele normale (1 a, 491, 729). Modificările activității GPTS au evoluat, în mare măsură, paralel celor ale GOTS (1 a, 581, 729). Cifrele ridicate obținute preagonic sînt, probabil, în legătură cu necrozele hepatice centrolobulare, observate la autopsie; în afară de acestea, sînt luate în discuție, printre cauzele creșterii enzimelor în anevrismul disecant, și sîngerările subepicardice (1 a).

Embolii și tromboze

Embolia pulmonară

Comportarea fermentilor serici este de un mare interes din punctul de vedere al diferențierii emboliei pulmonare de infarctul miocardic. După ocluzia experimentală a unei artere pulmonare, s-au constatat valori GOTS uneori normale (5, 219), alteori puțin crescute, alteori crescute pînă la de 4 ori valoarea normală (598). Manifestările serice cele mai importante sînt rezumate în tabelul IV. La 37,2% din cazuri (83 din 223) s-a observat o creștere a GOTS; această proporție este de fapt, mai degrabă, prea ridicată, decît prea scăzută, întrucît determinările enzimatică din lucrările citate au fost efectuate cu predilecție, se pare, în cazurile cu embolii grave, iar valorile crescute erau determinate, în parte, de afecțiuni secundare, și nu de embolia propriu-zisă.

Creșterea activității GOTS a depășit numai în puține cazuri de 2—3 ori valorile normale. Modificările de activitate mult mai mari, observate de unii autori pentru GOTS și alți fermenti serici (214, 250, 355, 591, 714), erau întîlnite, totdeauna, numai la cîțiva bolnavi din cazuistica respectivă. Cifre depășind triplul normalului prezentau numai 3 din cei 12 bolnavi examinați de Klaus și Zeh (355), 3 din cei 16 bolnavi aflați sub observația lui Gerlach (214) și unul din cei 17 observați de Wacker și Snodgrass (714). Acești bolnavi sufereau,

în mod evident, de o insuficiență cardiacă dreaptă gravă, adesea cu evoluție letală.

Determinări paralele ale diferiților fermenți serici, în emboliile pulmonare, au arătat că LDHS este în general ceva mai des crescută decât GOTS (214, 355, 713).

Tabelul IV

Prezentare sinoptică a determinărilor enzimologice serice după producerea unei embolii pulmonare

Autorii	Fermentul	Numărul cazurilor	Din care, cu activitate serică crescută:	Valori maxime (depășind de „x” ori normalul)
Baron (44)	GOT	12	7	× 2
Brüdigam și Schneider (96)	GOT	14	4	× 3
	DFAlD	14	9	× 2 ^{1/2}
Chinsky și Sherry (119)	GOT	5	—	—
Dubach (160)	GOT	8	5	× 2
Forster (189)	GOT	18	4	× 2
Gerlach (214)	LDH	16	13	× 50
	GOT	16	10	× 52
	DFAlD	13	10	× 6
Goldstein Israel și Seligson (226)	GOT	26	5	× 2
Israel și Goldstein (310)	GOT	49	17	× 10
Klaus și Zeh (355)	LDH	12	9	× 54
	GOT	12	9	× 46
	GPT	7	6	× 20
Lasch și Theinl (389)	GOT	5	1	× 2
	GPT	5	1	× 3
MacDonald, Simpson și Nossal (427)	LDH	2	—	—
Nydick, Ruegsegger, Wróblewski și La Due (494)	GOT	7	1	× 2
Ostrow, Steinberg, Ticktin, Polis și Evans (504)	GOT	15	7	× 2
Wacker și Snodgrass (714)	LDH	17	17	× 15
Walsh, Humoller și Gillick (719)	GOT	16	7	× 2 ^{1/2}
Watanabe, Kattus și Semenson (723)	GOT	5	3	× 1 ^{1/2}
Weissmann (729)	GOT	15	3	× 2

Datele enzimologice observate în embolia pulmonară se pot clasifica, după experiența noastră, în 3 grupe :

I. Cazuri cu valori normale de activitate serică, în general la bolnavii cu simptomatologie clinică puțin pronunțată.

II. Cazuri cu modificări clinice și radiologice nete, unele și cu semne electrocardiografice, la care creșterea transamina-

zelor începe în ziua a 2-a de la embolie și atinge — în zilele a 4-a — a 5-a — un apogeu depășind rareori dublul sau triplul valorilor normale; nivelul LDHS se ridică mult mai puțin.

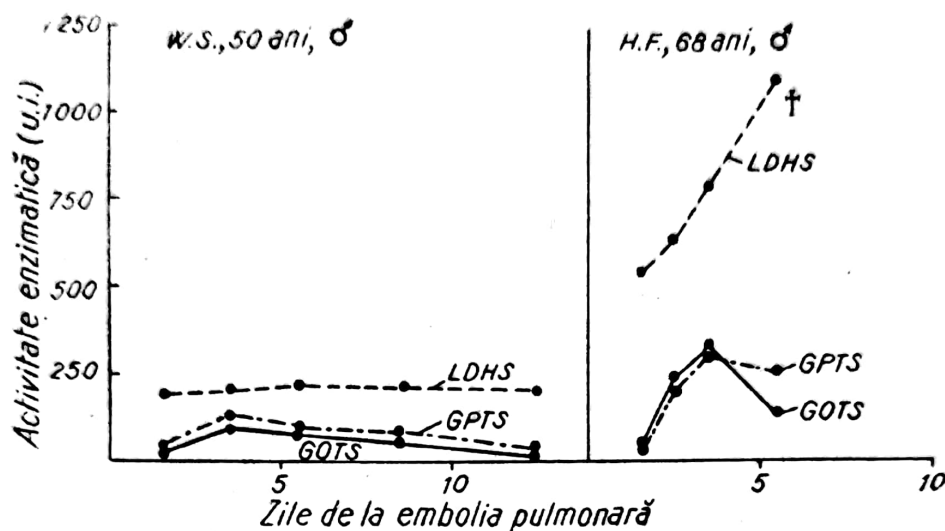


Fig. 13. — Valorile activității enzimactice serice în embolia pulmonară.

Bolnavul W. S. prezenta semne clinice și radiologice tipice, fără simptome de șoc și cu o evoluție relativ ușoară; bolnavul H. F. era grav șocat, examenul necropsic arătând existența unei embolii pulmonare recente.

III. Cazuri cu evoluție severă și în special cu simptome pronunțate de șoc; pe electrocardiogramă se observă, de obicei, semnele unui cord pulmonar acut cu tulburări de ritm. Valorile LDHS cresc la acești bolnavi din prima zi, luând o pantă foarte abruptă, iar după 1—2 zile se ridică și transaminazele; valoarea maximă a acestora din urmă este atinsă în zilele a 4-a — a 5-a, iar aceea a LDHS în zilele a 5-a — a 7-a.

Fig. 13 arată evoluția curbei fermentilor la câte unul din bolnavii noștri din grupele a II-a și a III-a. Diferențierea infarctului miocardic de embolia pulmonară, pe baza examenelor enzimologice, implică, adesea, unele dificultăți. Trebuie menționată, în mod special, lipsa de valoare a determinărilor unice ale unor fermenti izolați — fapt valabil, în general, pentru întreg diagnosticul enzimologic. Problema poate fi, totuși, de obicei, rezolvată, dacă se determină în primele zile de la accident, în mod repetat, activitatea LDHS și a celor două transaminaze. Pentru aprecierea diferențial-diagnostică a rezulta-

telor enzimologice, ne putem orienta după următoarele principii :

Un nivel normal al fermentilor, după un acces dureros toracic, pledează pentru prezența unei embolii pulmonare, întrucât în acest caz, spre deosebire de infarctul miocardic, valorile serice cresc numai în unele cazuri. Dacă cifrele sînt ridicate, trebuie luată în considerare comportarea GPTS ; în cazul unei embolii pulmonare, valorile acestui ferment se situează, în general, deasupra curbei GOTS (vezi fig. 13) sau foarte puțin dedesubtul ei, în timp ce indicele transaminazic (GOTS/GPTS) atinge, în primele 2—3 zile după un infarct miocardic, cifre egale sau mai mari decît 2,0 (vezi p. 39).

Pentru o embolie pulmonară pledează de asemenea, după cum indică fig. 13, și o creștere bruscă a valorilor LDHS, care precedă ridicarea transaminazelor și o retrocedare mai lentă a tuturor acestor modificări enzimatică. Apogeul activității transaminazice se situează în embolia pulmonară într-a 4-a—5-a zi de la accident, iar în infarctul miocardic în a 2-a — a 3-a zi de la acces. Pentru diagnostic mai poate fi, în sfîrșit, utilă și fracționarea LDHS cu ajutorul testului de adsorbție celulozică (vezi p. 41), întrucît cantitatea de apoproteină LDH crescută în ser după infarct poate fi adsorbită, într-o proporție de peste 75%, de către celuloză — cifră mult mai redusă în embolia pulmonară (de obicei, sub 50%).

Apofermentul întîlnit în ser după o embolie pulmonară pare să fie eliberat — în cazurile în care stau pe prim plan semnele insuficienței cardiace drepte acute — mai ales de către ficat. Dacă, din contră, tabloul clinic este dominat de simptomele unui șoc sever, factorul esențial pentru creșterea activității enzimatică pare să fie hipoxemia periferică, iar sursa principală a acestei proteine, musculatura scheletică. Tabloul enzimatic al serului este caracterizat, de aceea, în primul caz, printr-o creștere relativ netă a transaminazelor, iar într-al doilea, printr-o ridicare mai accentuată a LDH.

Emboliile periferice

În timp ce bolile vasculare cronic-obstructive determină numai în puține cazuri o modificare de mică amploare a activității GOTS (178, 656), după ocluziile arteriale de natură embolică se poate observa, adesea, o creștere a acestui ferment (178, 361, 457, 657, 729), care depășește însă rareori triplul normalului. Vîrfurile maxime al curbei este atîns, așa cum au arătat și cercetările experimentale (47, 178), la 24 de ore de la embolie ; în aproximativ 6 zile valorile ajung, progresiv, la normal. Determinări ale diferenței arteriovenoase a fermentilor, la nivelul vaselor femurale, efectuate la 10 bolnavi cu boli vasculare obstructive cronice, au arătat cifre nule (178). Din contra, s-au constatat valori mai

ridicate ale GOTS în venele membrelor inferioare, decât în cele superioare; aceste diferențe au atins, în endarterita obliterantă, valori pînă la 200 % (217).

În ocluziile arteriale nivelul seric al GPT este și mai redus decât al GOT (361, 657, 729). Valori ridicate ale LDHS (peste triplul normalului) au fost observate de către Calman și colab. la 8 din 11 bolnavi cu embolie mezenterică (113). Merrill și colab. (457) au găsit o activitate GOTS de 4400 u.i. la un bolnav care a decedat în ziua următoare și la care necropsia a pus în evidență o ocluzie trombotică a arterei mezentereice superioare, cu necroze extinse în ficat, intestin subțire, stomac și splină. Frahm (195 a) a constatat, într-a doua zi după o embolie renală, o creștere a GOTS pînă la 43 u.i. În trombozele venoase, s-au găsit creșteri ușoare ale acestui ferment numai în unele cazuri deosebit de severe (729). Diagnosticul enzimatic al infarctului miocardic nu este deci stînjinit de prezența unor afecțiuni vasculare cronice, fapt indicat de cercetările menționate. În primele zile după o ocluzie vasculară embolică, nu pot fi apreciate drept hotărîtoare — din punct de vedere diagnostic — valori GOTS ridicate în prezența unui infarct miocardic îndoielnic.

Dintre 133 de bolnavi la care s-a determinat, în lucrările citate, și activitatea GOTS după un accident vascular cerebral, s-au găsit la 99 valori normale, iar la ceilalți, în special creșteri ușoare, pînă la triplul limitelor fiziologice (96, 186, 233, 408, 699, 729). În cazurile în care s-au constatat, ocazional, valori mai ridicate, (408, 729) acestea puteau fi atribuite, de cele mai multe ori, unor afecțiuni însoțitoare (infarct miocardic, ciroză hepatică). S-au descris, de asemenea, în cazuri izolate, și modificări ale activității LDHS și GPTS (186, 303, 427, 729). În l.c.r. s-au găsit cîteodată, după un accident vascular cerebral, creșteri de mică importanță ale GOT și LDH (186, 699, 772), ca și ale izocitricodehidrogenazei (602). Chiar dacă aceste modificări nu sînt de obicei prea importante și nici nu apar constant, observarea lor ne obligă să apreciem, cu multă prudență, rezultatele examenelor enzimologice, în cazurile în care unei apoplexii i se asociază și o suspiciune de infarct miocardic. S-au descris cazuri izolate de accidente cerebrale, în care valorile LDHS și GOTS atingeau limitele întîlnite, de obicei, în infarctul miocardic (186, 256).

MODIFICĂRI DE ACTIVITATE ENZIMATICĂ DUPĂ INTERVENȚII CHIRURGICALE

Comportarea fermentilor serici după actul operator nu intră direct în tema acestei lucrări. Cum însă se ivește, câteodată, întrebarea în ce măsură diagnosticul enzimologic poate fi tulburat de către modificări de activitate instalate postoperator, în special în ceea ce privește diagnosticarea unui infarct miocardic, dorim să prezentăm, pe scurt, principalele cunoștințe care ne stau la dispoziție actualmente în acest domeniu.

Determinări postoperatorii ale GOTS au fost efectuate de mai multe grupe de cercetători (24, 160, 180, 257, 378, 398, 483, 510, 708, 723, 727), studiile arătând, în mod concordant, că modificările de activitate enzimatică apar numai în cazul intervențiilor chirurgicale mai importante. După operații abdominale și toracice de amploare, ca și după amputații, se observă, într-un număr de cazuri, o creștere a GOTS până la valori depășind de 2 ori pe cele normale. După 12—48 de ore se ajunge la un maximum de activitate, pentru ca în următoarele 4—6 zile cifrele să revină din nou la normal.

O excepție de la această situație se observă în colecistectomii. În astfel de cazuri s-a putut stabili, relativ frecvent, o creștere postoperatorie a activității GOTS (24, 160, 180, 483, 547), LDHS (312, 547, 708), GPTS (547) și a 1,6-difosfofructaldolazei (708), în special când intervenția era completată cu un control al căilor biliare. Creșterea netă a GPTS și în primul rând a 1-fosfofructaldolazei (312), ferment „specific” ficatului (vezi p. 138), sugerează că trecerea exagerată în plasmă a fermentilor, după o intervenție pe căile biliare, se datorește unei participări hepatice.

Modificări variabile ale activității enzimaticăe evidențiate după alte operații ar putea fi atribuite leziunilor musculare, la fel ca și variațiile observate după accidente grave (407).

O a doua creștere a activității LDHS a fost descrisă de către Jacobs (312) în a 4-a — a 6-a zi după diversele intervenții; cauza acestui fenomen nu este clarificată.

Operațiile pe inimă necesită o discuție aparte, întrucât în acest caz se observă, în mod foarte constant, asemănător intervențiilor pe căile biliare, modificări ale activității enzimaticice serice. Schlieff și Kamm (616, 617) au constatat în cazuistica lor, destul de redusă, o corelație între creșterea LDHS sau GOTS și importanța intervenției. Virful maxim al curbei este mai ridicat în cazul operațiilor pentru stenoză pulmonară, decât la cele efectuate pentru stenoză mitrală. În comisurotomii nu se observă variații ale activității enzimaticice esențial diferite de perioada urmând toracotomiilor pentru intervenții pe plămâni (378, 531); valorile GOTS cresc în primele 24—48 de ore de 2—3 ori, nivelul GPTS menținându-se de obicei în limite normale (378). Spre deosebire de aceasta, în operațiile care necesită deschiderea ventriculului se observă, în mod foarte constant, corespunzător datelor experimentale (302), modificări evidente de activitate.

Diferite grupe de lucru au observat, în majoritatea cazurilor de intervenții pe inimă cu circulație extracorporală, o creștere a GOTS depășind de 5 ori valorile normale (29, 91, 490, 546, 659, 730). Modificări mai puțin pronunțate și mai puțin constante au prezentat în ser, în ordine descrescândă: MDH (490) și LDH (490, 730), aldolaza (490, 546), GPT (91, 490, 546, 730), sorbitdehidrogenaza (91) și ornitincarbamiltransferaza (490). În cazurile necomplicate se ajunge însă, chiar după creșteri accentuate ale activității enzimaticice, la o normalizare a valorilor după 6—8 zile de evoluție postoperatorie. În cazuistica de 69 de bolnavi prezentată de Rehn și colab. (546) s-a observat un oarecare paralelism între nivelul GOTS și importanța operației; în afară de aceasta, pare probabilă o influență netă a hipotermiei asupra valorilor fermentilor, corespunzătoare rezultatelor experimentale (67).

La cei 55 de bolnavi cu cardiopatii congenitale, la care Werle și colab. (730) au determinat activitatea enzimatică serică, în timpul și după intervenția sub circulația extracorporeală, nu s-au putut constata relații semnificative între dificultatea și durata intervenției sau între hipotermie și nivelul fermentilor serici.

Cauzele variației fermentilor serici după intervenții pe inimă sînt multiple. Traumatismul local, cu incizarea și ischemierea miocardului, staza hepatică, o hemoliză intravasculară și leziunile hipoxemice ale întregului organism trebuie considerate drept factorii patogenici cei mai importanți.

În concluzie, putem afirma că cercetările efectuate pînă în prezent arată în prima săptămîină după operații intratoracice, în special cînd acestea sînt efectuate pe inimă, ca și după intervenții pe căile biliare, modificări ale activității fermentilor serici, care ne sîlesc să apreciem, în mod deosebit de critic, rezultatele examenelor enzimologice efectuate în această perioadă, pentru necesitățile diagnosticării unor boli interne.

BOLILE FICATULUI

HEPATITA

Primele încercări de a doza enzime serice în vederea diagnosticării afecțiunilor hepatice se situează cu circa 30 de ani în urmă (în 1933), când W. M. Roberts determină fosfataza serică alcalină pentru precizarea tipului de icter (580). Bruns imprimă, după 20 de ani, un nou impuls diagnosticului enzimologic al afecțiunilor hepatice, prin evidențierea, în serul hepatiticilor, a unor valori ridicate de activitate aldolazică (97, 102, 104). În anii următori s-a demonstrat de către numeroși autori, în paralel cu observațiile efectuate în infarctul miocardic, că leziunile hepatice duc la creșteri de activitate ale unei întregi serii de fermenți serici. Rezultatele acestor cercetări sînt prezentate sinoptic în tabelul V.

În hepatita virotică acută se găsesc, de regulă, valori enzimactice deosebit de înalte; după cum a reieșit între timp, interesul cel mai mare îl prezintă, dintre toți fermenții indicați în tabelul V, cele 2 transaminaze. Activitatea GPTS și GOTS atinge în leziunile hepatocelulare acute valori uneori extrem de ridicate. Cele mai importante aspecte ale hepatitei trebuie discutate pe baza unui număr mai mare de observații personale. Am reușit să efectuăm, în ultimii ani, examene enzimo-logice la un număr de 180 de hepatitici. Ca și la bolnavii cu infarct miocardic, am determinat și aici, în toate cazurile, pe lângă cele două transaminaze, și activitatea LDHS. S-au efectuat în medie 7—8 dozări în timpul perioadei de internare.

În funcție de anamneză, evoluție și tablou clinic-biologic, putem despărți cazuistica noastră în următoarele grupe:

— *grupa I*: hepatite cu anamneză de contact sau cu cale de infecție necunoscută (94 de cazuri);

— *grupa a II-a*: hepatite cu anamneză de inoculare (58 de cazuri);

Tabelul V

Prezentare sinoptică a fermentelor seriei a căror activitate a fost examinată în hepatită

Ferment	Activitate ¹	Referințe bibliografice ²
<i>Glicoliza</i>		
Fosfoglucomutază	++	488, 575
Fosfohexoizomerază	+++	101, 102
1,6-Difosfofructaldolază	++	102, 104, 168
Gliceroaldehidfosfatdehidrogenază	++	626
Fosfoglicerokinază	—	170
Enolază	+	626
Piruvatkinază	—	626
Lacticodehidrogenază	+	281, 298, 777
Alcooldehidrogenază	+	758
<i>Șuntul pentozic</i>		
Glucozo-6-fosfatdehidrogenază	—	342, 626
6-Fosfogluconatdehidrogenază	—	626
5-Fosforiboizomerază	+	98
Transketolază	+	100, 170 a
<i>Ciclul Krebs</i>		
Izocitricodehidrogenază	++	666, 741, 759
Malicodehidrogenază	+	62, 170, 277, 282, 626
Fumarază	(+)	573, 574
<i>Metabolismul fructozei</i>		
Sorbitdehidrogenază	(+)	211, 758
1-Fosfofructoaldolază	(+)	756
α -glicerofosfatdehidrogenază	(+)	221, 626
<i>Ciclul ureogenetic</i>		
Arginază	++	281, 435
Ornitincarbamiltransferază	+++	548
<i>Metabolismul proteinic</i>		
Glutamodehidrogenază	(+)	170, 626
Glutamooxaloaceticotransaminază	+++	466, 569, 570, 774, 775
Glutamopiruvicotransaminază	+++	196, 298, 569, 570, 779
Leucinaminopeptidază	++	182
Glutathionreductază NADH ₂ -dependentă	++	297
Glutathionreductază NADPH ₂ -dependentă	+	197 a, 342, 439
<i>Esteraze</i>		
Fosfatază alcalină	+	580, 656
Fosfatază acidă	+	123

Ferment	Activitate ¹	Referințe bibliografice ²
Colinesterază	Diminuată	18, 358, 386, 431, 464, 519
Colesterolesterază	Diminuată	696
β-Glicuronidază	+	149, 224, 522, 524, 638 a
Adenozintrifosfatază	+	453, 525
5-Nucleotidază	++	603, 791

¹ Semnele din această coloană au următoarea valoare :

— = fără creștere de activitate.

+ = creșteri de activitate până la de 5 ori valorile normale.

++ = creșteri de activitate până la de 20 de ori valorile normale.

+++ = creșteri de activitate care depășesc de 20 de ori valorile normale.

(+) = activitatea unui ferment care apare numai în serul hepatiticilor, existând la normal doar sub forme de urme sau fiind absent.

² Indicațiile bibliografice se referă în special la publicațiile *principes*.

— grupa a III-a : episoade acute ale hepatitelor cronice, recidivante (20 de cazuri) ;

— grupa a IV-a : forme colostatice (6 cazuri) ;

— grupa a V-a : hepatite cu evoluție către o distrofie galbenă acută (2 cazuri).

Cele mai înalte valori de activitate obținute în fiecare din cazurile noastre sînt prezentate sinoptic în fig. 14. Pentru hepatita acută este caracteristică o creștere mai accentuată a GPTS, cu valori maxime pînă la de 100 ori limitele normale. Creșterea GOTS este și ea foarte pronunțată, dar rămîne, în majoritatea cazurilor, ceva mai mică decît aceea a GPTS. Raportul GOTS/GPTS, asupra căruia vom mai reveni, dată fiind importanța sa diagnostică și prognostică, scade deci în hepatită, devenind, de obicei, subunitar. Creșterea relativă a LDHS este net mai redusă decît aceea a transaminazelor ; valorile acestui ferment se situează în hepatita acută dedesubtul curbei transaminazelor. La 32 dintre hepatiticii noștri am constatat o activitate LDHS normală.

Cele 117 cazuri, observate între anii 1955 și 1959, au fost supuse unei analize statistice, pentru a stabili dacă există diferențe semnificative între valorile enzimactice maxime din diverse grupe de hepatită. Activitățile fermentilor serici, ca și valorile bilirubinemiei sînt distribuite lognormal¹, la fel ca și alte componente ale plasmei (amilază, fosfatază — 761). Tabelul VI conține mediile și abaterile standard corespunzătoare logaritmilor valorilor individuale (pe materialul global de 117 cazuri și în grupele I, a II-a și a III-a). Pentru a reda noțiunea

¹ Curbă de distribuție de tip logaritmă, frecvent observată în fenomenele biologice (Nota trad.).

ordinului de mărire în care se încadrează aceste medii, am calculat și indicat în ultima coloană a tabelului valorile de bază corespunzătoare (exprimate în μmol substrat consumat/ml ser/oră) și domeniul $2\sigma^1$. Diferența dintre valorile medii ale GOTS și GPTS este semnificativă numai pentru grupa I; în grupele a II-a și a III-a nu există deosebiri

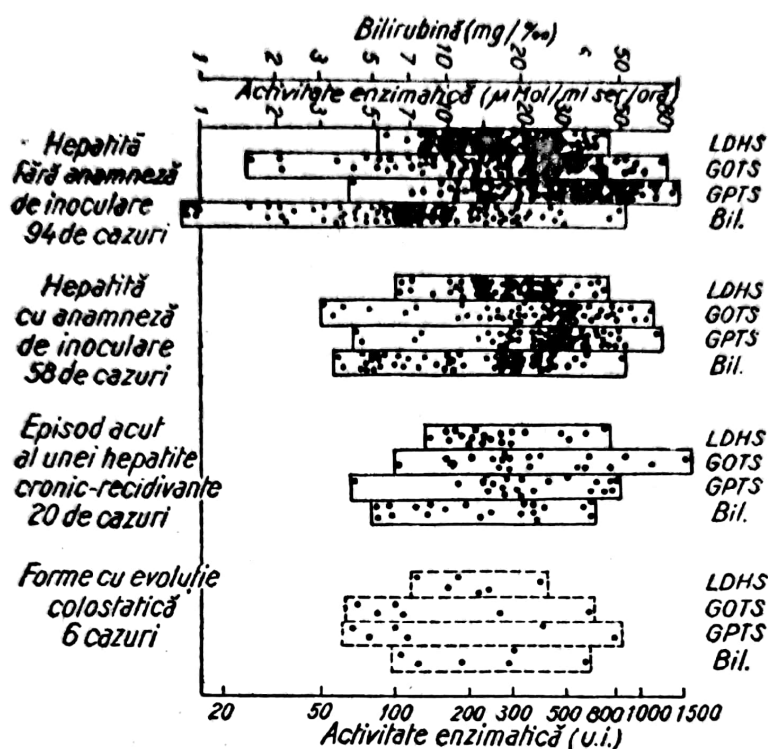


Fig. 14. — Valori maxime ale activității enzimice serice și ale bilirubinemiei, la 178 de bolnavi cu hepatită.

În acest sens. Valorile medii ale LDHS se suprapun, în mare măsură, în toate cele trei grupe. Din contra, cifrele bilirubinemiei se deosebesc, similar celor ale activității GPTS, în grupele I și a II-a în mod semnificativ; această constatare concordă cu rezultatele cercetărilor lui Dombrowski și Martini (150), care au constatat, de asemenea, valori ale bilirubinemiei în medie mai ridicate în cazurile de hepatită cu anamneză de inoculare, decât la bolnavii neprezentând acest factor. Bilirubinemia formelor cronic-recidivante ale grupei a III-a este de asemenea semnificativ mai mare decât în grupa I.

La începutul bolii, ca și în faza de convalescență se observă o evoluție de regulă paralelă a curbelor nivelului celor trei fermenti; maximele activităților se decalează numai rareori

¹ Acest domeniu se întinde cu câte 20 ($2 \times$ abaterea standard) dedesubtul și deasupra mediei aritmetice a șirului (între $\bar{x} - 20$ și $\bar{x} + 20$), cuprinzând, pentru valorile distribuite normal ale unei populații omogene, aproximativ 95% dintre ele (Nota trad.).

Tabelul VI

Valorile fermentilor serici și bilirubinemia, la 117 bolnavi de hepatită

Factorul examinat	Grupa de bolnavi ¹	Numărul cazurilor	Media și abaterea standard ²	Eroarea medie a valorii medii	Valoarea medie ($\pm 2 \sigma$) în μ mol/ml ser/oră
GPTS	I	55	$1,4555 \pm 0,2637$	$\pm 0,0356$	28,5 (8,5 – 96,2)
	II	39	$1,4226 \pm 0,2091$	$\pm 0,0335$	26,5 (10,1 – 69,3)
	III	16	$1,3992 \pm 0,2053$	$\pm 0,0513$	25,1 (9,7 – 64,5)
	Total	117	$1,4127 \pm 0,2651$	$\pm 0,0246$	25,9 (7,6 – 87,7)
GOTS	I	55	$1,2453 \pm 0,3514$	$\pm 0,0474$	17,6 (3,5 – 88,7)
	II	39	$1,3806 \pm 0,2942$	$\pm 0,0471$	24,0 (6,2 – 93,1)
	III	16	$1,3998 \pm 0,2648$	$\pm 0,0662$	25,1 (7,4 – 85,0)
	Total	117	$1,2968 \pm 0,3360$	$\pm 0,0312$	19,8 (4,3 – 93,1)
LDHS	I	55	$1,2206 \pm 0,1991$	$\pm 0,0268$	16,6 (6,6 – 41,6)
	II	39	$1,2639 \pm 0,1909$	$\pm 0,0306$	18,4 (7,6 – 44,2)
	III	16	$1,2068 \pm 0,1736$	$\pm 0,0434$	16,1 (7,4 – 35,8)
	Total	117	$1,2266 \pm 0,1934$	$\pm 0,0180$	16,8 (6,9 – 41,1)
Bilirubinemia	I	55	$0,8016 \pm 0,4160$	$\pm 0,0561$	6,3 (0,0 – 43,0)
	II	39	$1,0688 \pm 0,3024$	$\pm 0,0490$	11,7 (4,0 – 47,3)
	III	16	$1,1216 \pm 0,3226$	$\pm 0,0806$	13,2 (3,0 – 58,4)
	Total	117	$0,9433 \pm 0,3574$	$\pm 0,0332$	8,8 (1,7 – 45,5)

¹ Clasificarea pe grupe este efectuată conform criteriilor expuse la p. 52. Grupele a IV-a și a V-a nu sînt luate în considerare decît în cifra totală, datorită numărului mic de cazuri.

² Am folosit exprimarea în logaritmi, datorită distribuției de acest tip a valorilor.

cu peste 3 zile interval una de alta. În cazurile cu o creștere deosebit de pronunțată a GPTS se găsesc, de obicei, și valori înalte pentru GOTS și LDHS și viceversa. Expresia statistică

a acestei relații este constituită de coeficienții de corelație. Valorile indicate în tabelul VII au fost calculate pe baza activităților enzimice maxime a 117 bolnavi de hepatită. Cei trei fermenți determinați prezintă o bună corelație reciprocă, care apare și între valorile GOTS și ale bilirubinemiei, corelația acesteia din urmă cu GPTS fiind redusă, iar cu LDHS nulă. Coeficienții de corelație GOTS—GPTS (r_1) și GOTS—bilirubină (r_2), calculați de către Bobek și colab. (72), la 40 de bolnavi cu hepatită ($r_1 = 0,697$ și $r_2 = 0,548$), prezintă o corespondență bună cu valorile noastre; coeficientul de corelație GPTS—bilirubină menționat de acești autori ($r = 0,561$) este însă net mai ridicat decât cifra calculată de noi. Nu s-au observat relații statistic semnificative, după cercetările lui Heinrich și colab. (264), între aldolaza serică și bilirubinemie.

Tabelul VII

Coeficienți de corelație pentru unii fermenți serici și bilirubinemia totală (bil.), calculați pe baza valorilor maxime, la 117 bolnavi de hepatită

Corelație între :	Coeficient de corelație (r) ¹	Corelație transformată (z) ²	Semnificația corelației ³
GPTS/GOTS	0,74	0,95	Medie
GPTS/LDHS	0,61	0,71	Medie
GPTS/bil.	0,32	0,33	Slabă
GOTS/LDHS	0,71	0,89	Medie
GOTS/bil.	0,60	0,69	Medie
LDHS/bil.	0,27	0,27	Nulă

¹Limita pozitivă 3σ a coeficientului $r_0 = 0:0,28$ —pentru $m = n - 2 = 115$ (m = grade de libertate; n = efectivul cazurilor) (Nota trad.).

²Valoarea z = indicele de corelație transformată (Nota trad.).

³Eroarea aleatorie maximă ($z_1 - z_2$): 0,40.

Pe lângă bilirubinemie, unele probe de disproteinemie (reacția Takata, banda Weltmann, reacția la sulfat de cadmiu) și electroforeza proteinelor, s-au determinat la aproape toți bolnavii, în primele zile ale internării în clinică, valorile cuprului și fierului seric.

Hipersideremia descrisă (în hepatită — Nota trad.) de mulți autori (vezi referințe bibliografice la 388) nu prezintă vreo corelație cu nivelul fermenților serici; nu există corelații între valorile sideremiei și ale enzimelor și nici nu s-a putut stabili o evoluție paralelă a curbelor acestora. Din 31 de cazuri, la care s-a dozat, în mod repetat, fierul seric în timpul hepatitei, 13 au prezentat o normalizare a valorilor acestuia mai înaintea fermenților; în 9 cazuri hipersideremia a conti-

nuat, în mod evident, și după retrocedarea tulburărilor enzimatice (peste 2 săptămîni); la ceilalți bolnavi curbele ajungeau cam în același timp în zona normalului.

În cele ce urmează vom discuta, pe larg, modificările fermentilor din hepatită, pe baza unor exemple clinice, și vom indica unele din particularitățile diferitelor grupe.

Grupa I: Cazuri de hepatită cu anamneză de contact sau cu cale de infecție necunoscută

Dintre cei 94 de bolnavi din această grupă, 13 intraseră în contact, cu 12—42 de zile mai înainte de debutul bolii, cu un alt bolnav de hepatită. Întrucît, după cum au arătat Dombrowski și Martini (150), nu există deosebiri de evoluție clinică între bolnavii cu și fără o astfel de anamneză, am cuprins amîndouă aceste posibilități într-o singură grupă. 32 de bolnavi ai grupei I au fost internați suficient de precoce de la debutul icterului, încît să se poată observa faza de creștere a valorilor enzimatice și apogeul curbei. Comportarea, la bolnavii acestei grupe, a activității transaminazelor și a LDHS reiese, în mod pregnant, din următoarele exemple:

Obs. 6 (fig. 15) — La un bolnav, în vîrstă de 39 de ani, apar în timpul unei călătorii în Italia, rahialgii și dureri scapulo-humerale, prurit și tulburări gastrointestinale; după 5 zile se instalează un icter. În momentul internării (la 5 zile de la debutul icterului), se constată o colorație icterică intensă, un ficat care depășește rebordul costal cu 3 laturi de deget și o splină normală. Sideremia — 256 $\gamma\%$, cuprul seric — 140 $\gamma\%$; reacția Takata — 80 mg%; banda Weltmann — tubul 9; electroforeza: proteine toale — 66 g%; albumine — 51,2%; α^1 -globuline — 5,3%; α_2 -globuline 7,3%, β -globuline — 11,9%; γ -globuline — 23,8%. V.S.H. — 3/6 mm.

Evoluție: la internare stare generală foarte alterată, care trece, după circa o săptămîină, într-un tablou precomatos, durînd mai multe zile; urmează o ameliorare lentă, iar din a 40-a zi a bolii, o stare generală foarte bună, cu normalizarea probelor de disproteinemie. În ziua a 70-a de la debutul icterului, bilirubinemia devine normală. La externare, ficatul nu mai este palpabil.

Obs. 7 (fig. 16) — La un bolnav, în vîrstă de 47 de ani, apar prodrome gastrointestinale, cu 4 zile înaintea debutului icterului; nu prezintă fenomene articulare sau prurit. La 4 zile după instalarea icterului, se internează în clinică. Ficatul este foarte sensibil la presiune, depășind rebordul costal cu 2 laturi de deget; splina — nepalpabilă. Reacția Takata — 40 mg%; banda Weltmann — tubul 8. Electroforeza prezintă o hipergamaglobulinemie de 28,4%. Aproximativ din ziua a 15-a de la debutul icterului se observă o ameliorare a ape-

titului și diminuarea colorației. La externare, probele de disproteinemie și electroforeza sînt normale, ficatul palpîndu-se încă la un lat de deget sub rebord.

Activitățile celor trei fermenți studiați variază în ambele cazuri de mai sus în mare măsură paralel. Timp de mai multe

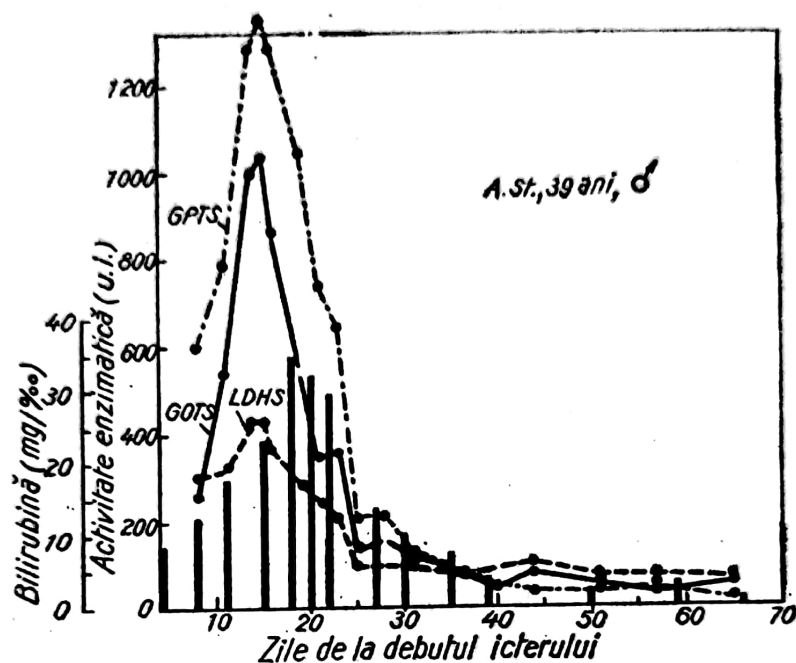


Fig. 15. — Evoluția curbei activității enzimice serice și a bilirubinemiei totale (în coloane), într-un caz de hepatită epidemică severă.

săptămîni se întâlnește constelația enzimatică caracteristică hepatitei acute : $GPTS > GOTS > LDHS$ (298). Există relații foarte strînse între curba fermenților și tabloul clinic. La apogeul curbei se constată o accentuare deosebită a semnelor bolii, diminuarea valorilor fermenților însoțindu-se de un reviriment în starea subiectivă, cu revenirea apetitului, cedarea grețurilor și diminuarea asteniei.

În hepatită, spre deosebire de infarctul miocardic, activitatea LDHS revine aproape totdeauna prima în limite normale, în timp ce valorile GPTS rămîn de obicei crescute timp mai îndelungat. În hepatita acută, vîrfurile maxime al curbei bilirubinemiei este de obicei ceva mai îndepărtat, în comparație cu maximele de activitate a transaminazelor serice și LDHS (429, 626, 634). În obs. 6 și 7 se constată un decalaj relativ redus (de 2—3 zile) între aceste valori maxime ; la alți bolnavi bilirubinemia ajunge la apogeu de-abia cu 10 zile după fer-

menți. Această întârziere a creșterii bilirubinei este deosebit de evidentă, în special în cazurile cu evoluție în puseuri (fig. 18, 20, 21). Evoluția bolii se poate urmări deci mai bine prin determinarea activității transaminazice, decât pe baza bilirubi-

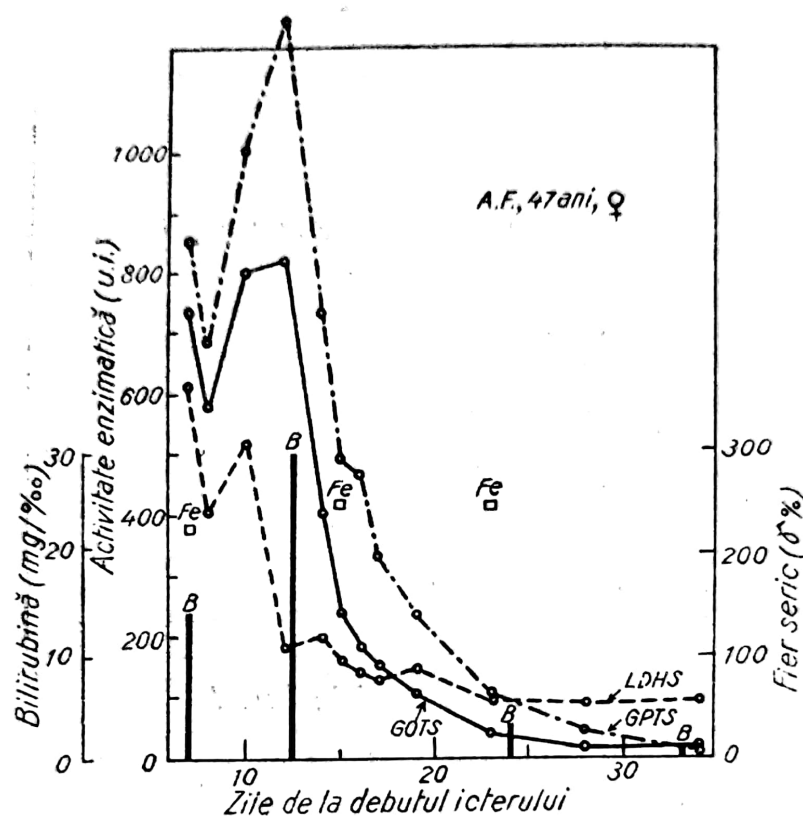


Fig. 16. — Valorile activității enzimatice serice, bilirubinemia (B) și sideremia (Fe), într-un caz de hepatită epidemică necomplicată.

nemiei. „Cotitura” către ameliorare este anunțată mai precoce de fermenti, ca și instalarea unei eventuale recidive.

În porțiunea descendentă a curbelor serice se observă, de asemenea, numai în rare cazuri, o evoluție paralelă a bilirubinemiei și a valorilor enzimatice. În timp ce LDHS se normalizează de obicei mai înaintea cedării icterului, scăderea valorilor transaminazelor întârzie adesea. Din observarea evoluției a 103 cazuri la care au fost efectuate, în faza de sfârșit a bolii, un număr suficient de determinări, pentru a permite o apreciere corespunzătoare, am constatat la 51 de bolnavi o creștere netă a GOTS și în special a GPTS, în prezența unei bilirubinemii deja normale; la 25 de bolnavi s-au normalizat, în același timp, bilirubina și fermentii, iar la 27 a persistat o hiperbilirubinemie după revenirea valorilor enzimatice. Acea-

stă întârziere în coborîrea la normal a transaminazelor a fost deosebit de pronunțată la unul dintre hepaticii noștri cu anamneză de contact și icter de durată relativ scurtă.

Obs. 8 — O bolnavă, în vîrstă de 32 de ani, și cei 2 copii ai acesteia (în vîrstă de 3 și 7 ani) prezintă, după o perioadă prodromală de aproximativ 2 săptămîni, un icter. La internare se constată o colorație icterică de intensitate medie, bilirubinemia — 82 mg%, ficat la 2 laturi de deget sub rebord, splină nepalpabilă. LDHS — 154 u.i., GOTS — 139 u.i.; GPTS — 246 u.i. Sideremia — 193 γ%; reacția Takata — 50 mg%; banda Weltmann — tubul 9. În electroforeză apare o hipergammaglobulinemie de 29,3%.

Evoluție: sub influența repausului, a regimului, a aplicațiilor de căldură și a unor doze zilnice de sulfat de magneziu, icterul retrocedează. După 3 săptămîni: bilirubinemia — 8,8 mg%; transaminazele încă net crescute (95, respectiv 103 u.i.). După 24 de zile, bilirubinemia — 8 mg%; GOTS — 89 u.i. GPTS — 127 u.i.; reacția Takata — 70 mg%; banda Weltmann — tubul 7.

Din cauza unor dificultăți familiale, bolnava cere să fie externată. Cu ocazia unui control efectuat ambulatoriu după 3 săptămîni, se constată o bilirubinemie de 6,3 mg%; GOTS — 82 u.i., GPTS — 120 u.i., reacția Takata — 50 mg%; banda Weltmann — tubul 9. După 7 luni am reușit să reexaminăm bolnava, care prezenta o oarecare diminuare a capacității de muncă, lipsă de poftă de mîncare și jenă în regiunea ficatului. Reacția Takata — 50 mg%; în electroforeză apare o hipergammaglobulinemie de 25,3%, dar LDHS și transaminazele sînt normale. Ficatul se palpează la 2 laturi de deget sub rebord, cu consistență crescută.

În cursul unei evoluții fără complicații a hepatitei epidemice, nivelul fermentilor se normalizează în 4—8 săptămîni (640); creșterile de durată ale valorilor enzimactice, chiar de un grad mai redus, au de obicei un prognostic nefavorabil. În astfel de cazuri trebuie întotdeauna ținut seamă de pericolul trecerii unei forme acute într-una cronică. Bolnavul din obs. 8 mai prezenta încă, după un an, tulburări subiective, hepatomegalie și modificări ale proteinelor serice, ridicînd suspiciunea unei hepatite cronice. În hepatita acută nu ar trebui renunțat, în principiu, la măsurile terapeutice, mai înainte de normalizarea transaminazelor și în special a valorilor GPTS. Realizarea acestui deziderat întîmpină însă, adesea, o serie de dificultăți, întrucît bolnavii se simt bine și simptomul cel mai impresionant — icterul — a dispărut.

Persistența unei activități enzimactice crescute, timp de mai multe săptămîni, în stadiul de refacere a hepatitei acute, indică, deci, evoluarea, în continuare, a procesului inflamator, în timp ce normalizarea valorilor nu exclude, cu certitudine, posibilitatea progresiunii către o hepatită cronică. Schmidt și

colab. (626), ca și Lindner (415) au găsit, la unele punctii biopsice efectuate la hepatite în regresie, modificări inflamatoare floride, deși nivelul fermenților serici se menținea normal. Zelman și colab. (796) au în cazuistica lor mai multe cazuri la care, cu toată normalizarea valorilor activității enzimice din ser, persistau încă, histologic, necroze hepatocelulare. În sfârșit, după cum vom arăta și mai departe, în hepatita cronică și în ciroza din stadiile cu progresiune și activitate redusă a procesului patologic, se observă, nu rareori, cifre transaminazice normale.

În fazele de refacere a hepatitei este posibilă și examinarea valorilor transaminazelor după efort, asemănător determinării urobilogenului; această metodă pare utilă pentru aprecierea evoluției procesului patologic. Creșterea activității GOTS peste triplul normalului, cu o revenire întârziată peste 6—8 ore de la efort (ortostatism și mers, timp de 1—2 ore), indică, după Markoff (441), faptul că leziunea hepatocelulară nu este încă stinsă. Rămâne încă de verificat dacă valoarea raportului transaminazic (GOTS/GPTS) are o importanță diagnostică și prognostică în fazele de convalescență; această problemă necesită încă cercetări ulterioare. Loll (422, 423) subliniază faptul că la hepatiticii la care boala apare clinic inactivă și ale căror valori transaminazice au revenit în limite normale, nivelul GPTS depășește, adesea, pe cel al GOTS, ajungându-se la un raport normal al celor 2 fermenți de abia în cursul evoluției ulterioare, ca semn indiscutabil al stingerii procesului inflamator.

Determinarea activității transaminazelor serice este de o mare valoare pentru diagnosticul și urmărirea dinamică a hepatitei epidemice, fiind superioară tuturor metodelor clinice-biologice de investigație cunoscute pînă în prezent; după cum arată însă datele sus-menționate, nu se poate aprecia, cu certitudine, numai pe baza rezultatelor enzimologice, dacă hepatita este sau nu vindecată. Răspunsul la această întrebare îl vor aduce constatările clinice, celelalte metode biochimice adecvate (electroforeză, teste de disproteinemie, BSP și proba la galactoză) și, eventual, datele laparoscopice.

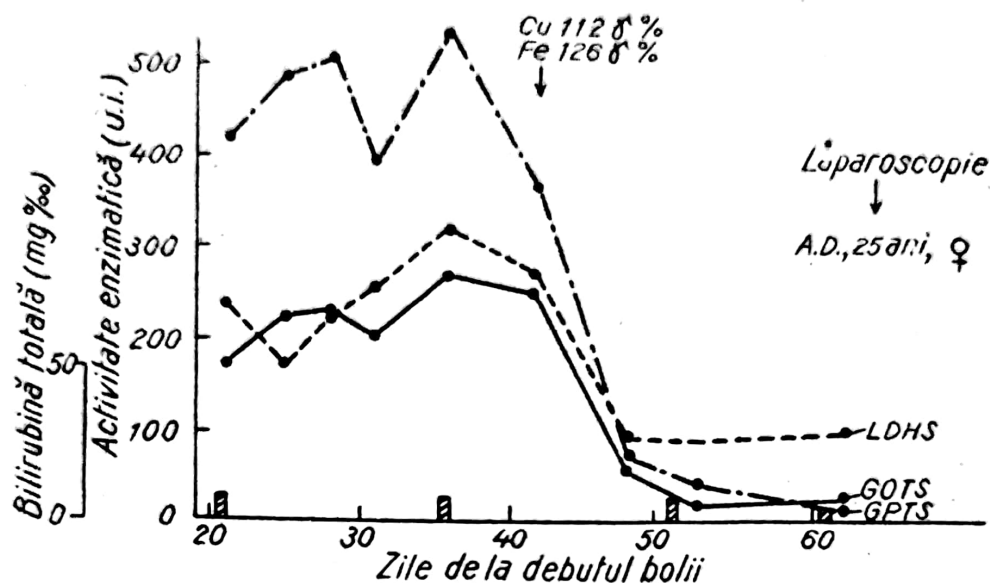
Decalajul — care poate fi constatat aproape întotdeauna în hepatită — între fermenții serici și bilirubinemie are o importanță diagnostică deosebită, în special în faza de debut al bolii. Întrucît nivelul activității enzimice crește mai înainte de apariția icterului, diagnosticul de hepatită se poate stabili încă în stadiul prodromal, cu ajutorul determinării fermenților serici. Observația de mai jos constituie un exemplu în acest sens.

Obs. 9 — La un bolnav în vîrstă de 59 de ani, internat cu suspiciunea de neoplasm bronșic, apar prodromurile caracteristice unei hepatite. La 6 și 14 august bilirubinemia este normală. Examenul enzimologic, efectuat la 13 august, dă următoarele rezultate : GPTS — 547 u.i. ; GOTS — 404 u.i. ; LDHS — 573 u.i. ; aceste valori constituie, în același timp, și vîrfurile curbelor respective, care revin, în următoarele 5 săptămîni, în limite normale. Din 16 august, adică la 3 zile de la determinările enzimatică, se instalează, treptat, icterul. Bilirubinemia atinge la 21 august 36,9 mg%. La 23 august se efectuează o laparoscopie, care pune în evidență tabloul macroscopic al unei hepatite acute. Prof. Langer, de la Institutul de anatomie patologică al Academiei de medicină din Düsseldorf, constată, histologic, o mobilizare celulară excesivă, necroze izolate ale hepatocitelor și prezența bilei între și în celulele hepatice. Tratamentul conservator duce la regresia treptată a icterului, bilirubinemia revenind la normal cu circa 3 săptămîni după fermenti.

Creșterea transaminazelor poate să preceadă, chiar cu mai multe săptămîni, instalarea icterului, după cum arată unele observații. Într-un caz publicat de Wróblewski și colab. (773), intervalul dintre aceste două fenomene a atins 54 de zile, iar Tolentino și Rossi (687) au găsit valori transaminazice ridicate chiar cu 36 de zile înaintea apariției colorației icterice. Aldolaza serică crește, de asemenea, precoce (421). Modificările activității enzimatică par să constituie un indicator foarte sensibil pentru prezența unor leziuni care apar încă din stadiul preicteric la examenul histologic al punctatului hepatic (680). Schirmeister și Creutzfeld (613) au observat, cu 6 săptămîni înaintea începerii colorării, modificări hepatice floride cu fibroză periportală, la un bolnav tînr, care nu prezenta tulburări subiective sau obiective ori probe biologice pledînd pentru o leziune hepatocelulară și care se găsea, după mai multe transfuzii, în faza de incubare a unei hepatite de inoculare.

Decalajele cele mai importante dintre valorile enzimatică și bilirubinemie se observă în *formele anicterice* ale hepatitelor. Aceasta demonstrează, în mod cu totul evident, sensibilitatea și valoarea diagnostică a determinării transaminazelor. Printre cei 94 de bolnavi ai grupei I am observat în 5 cazuri o bilirubinemie totală sub 10 mg% ; acești 5 bolnavi prezentau însă o creștere netă a valorilor transaminazice (activități GPTS maxime : 260 — 399 — 508 — 560 — 892 u.i.), cu raportul GOTS/GPTS coborît și hipersideremie. Tabloul enzimatic nu putea fi deosebit de acela al cazurilor de hepatită icterică, așa cum rezultă și din observația de mai jos.

Obs. 10 (fig. 17). — Bolnava a prezentat cu 2 săptămâni în urmă grețuri, dureri epigastrice, înepături precordiale și amețeli, după care a apărut inapetența și urările s-au închis la culoare. La internare nu se găsesc modificări patologice, în afara unei urobilinogenurii; fica-



Reacția Takata (mg %)	30	40	60	60	70	80
Banda Weltmann (tubul)	6			7	7	7
Reacția cu cadmiu	Ø			Ø	Ø	Ø

Fig. 17. — Valorile activității enzimatice serice, bilirubinemia (în coloane), cuprul seric, sideremia și probele de disproteinemie, într-un caz de hepatită anicterică.

tul și splina nu sînt palpabile; radiosopia gastrointestinală dă relații normale. Dată fiind urobilinogenuria, se determină, după 9 zile, bilirubina și fermenții serici.

Diagnosticul de hepatită anicterică stabilit în acest fel a fost confirmat prin laparoscopie: macroscopic-aspect dubios; microscopic (prof. Langer — Institutul de anatomie patologică al Academiei de medicină din Düsseldorf) — arhitectonică hepatocelulară normală, cu granulare eozinofilică fină a citoplasmei, nucleii ceva mai mari și într-o singură zonă, prezența unui nodul bogat în celule, cu porțiuni necrotice și proliferare histioleucocitară. Unele hepatocite au nucleii picnotici, închiși la culoare, și o citoplasmă impregnată uniform cu bilă. Aspectul histologic corespunde unei hepatite ușoare (laparoscopia s-a efectuat la 7 săptămîni de la internare, deci de-abia după normalizarea valorilor enzimatice).

Diagnosticul formelor cu evoluție anicterică era legat, pînă în prezent, de greutate evidente, în special în cazurile sporadice. Cu privire la frecvența procentuală a acestor forme, în

literatură apar date mult diferite, variind între 14 și 100% (141). Determinarea transaminazelor este, în astfel de cazuri, de o mare valoare diagnostică. Această metodă a permis, în multe epidemii de hepatită, depistarea și izolarea unor cazuri de îmbolnăvire cu evoluție anicterică sau latentă, adică fără tulburări clinice (40, 141, 436, 474, 576, 632, 688, 689). Schön și Wüst (638, 640) au reușit să arate, pe baza examenelor comparative, efectuate într-o epidemie de hepatită din Franconia Inferioară, că dozarea GPTS este superioară în cercetările de focar, prin sensibilitatea ei mare și specificitatea hepatică relativ ridicată, tuturor celorlalte metode clinice-biologice (au fost determinate GOTS, LDHS, SDHS, ca și reacția Takata și testul la timol). În cadrul unor astfel de cercetări în masă și în focar este suficientă, pentru suspiciunea unei îmbolnăviri latente, constatarea unei creșteri chiar foarte moderate a transaminazelor serice. În cazuistica lui Schön și Wüst (640), creșterea activității GPTS coincide cu debutul simptomatologiei clinice nespecifice (astenie, inapetență, greață). De aceea nu a fost posibil să se diagnosticheze și eventual să se izoleze, în acest mod, încă din faza de incubație, indivizi complet lipsiți de simptome clinice. În afară de aceasta, s-au mai obținut indicii că o parte din persoanele contaminate au suferit infecția virotică, fără tulburări clinice și în special fără modificări ale activității transaminazelor serice.

Grupa a II-a: Cazuri de hepatită cu anamneză de inoculare

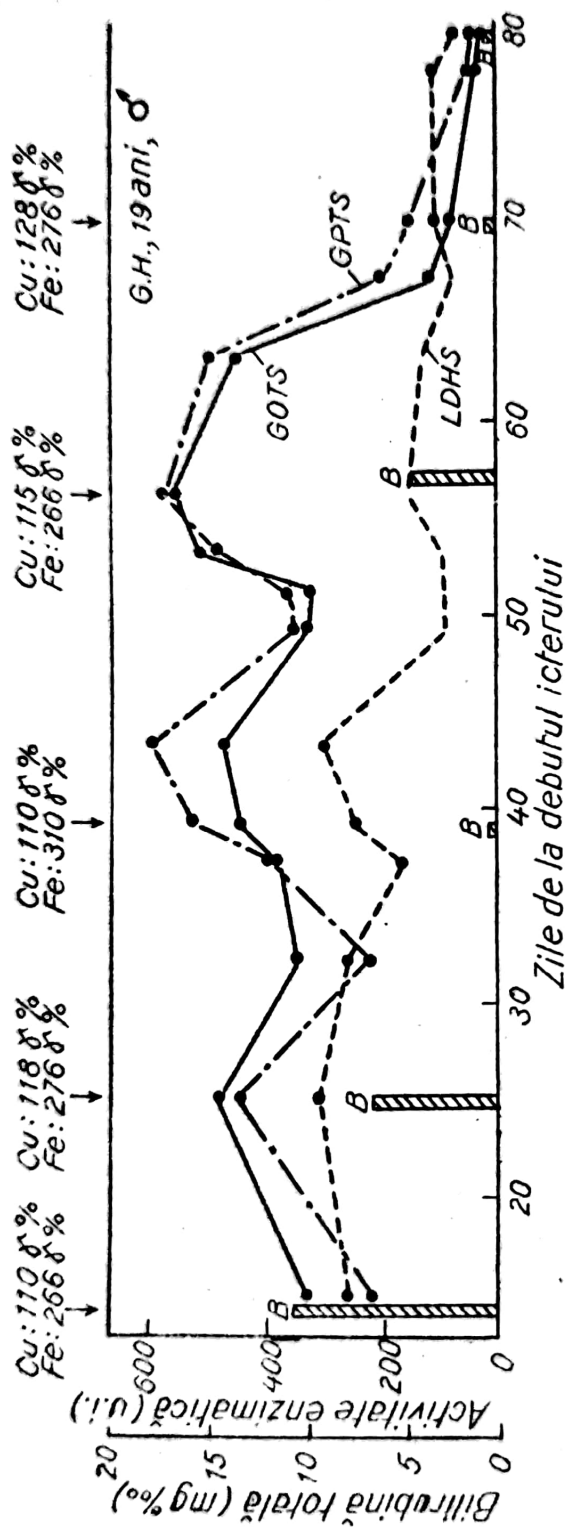
Rezultatele examenelor enzimologice nu se deosebesc în mod esențial, în cazurile de hepatită epidemică de contact, de cele prin inoculare (465, 634, 767). În cazuistica noastră, avem 39 de cazuri, la care există, anamnestic, posibilitatea unei inoculări în interiorul unei perioade de incubație de 60—160 de zile (259, 654). Durata medie a icterului a fost în această grupă de aproximativ 6,7 săptămîni, mai mare deci decît în grupa I (4,1 săptămîni). Evoluția bolii a fost, de obicei, mai severă și bilirubinemia mai ridicată (tabelul VI), decît la bolnavii fără anamneză de inoculare. Observațiile dinamice efectuate în cadrul grupei a II-a sînt redată în figurile următoare.

Obs. 11 (fig. 18). — La un bolnav în vîrstă de 19 ani, apar, în continuarea unei apendicite perforate, diferite complicații (ileus, perforație de intestin subțire, peritonită), care necesită mai multe operații; cu aceste ocazii se administrează transfuzii repetate. La 6 luni de la debutul bolii, bolnavul este internat în clinica noastră, cu un icter conjunctival moderat, care evoluează, în zilele următoare, către o colorație pronunțată. Ficatul, la început de dimensiuni normale, depășește după două săptămîni, rebordul costal cu 2 laturi de deget, iar splina nu este palpabilă. Prima determinare enzimologică este efectuată la 15 zile de la debutul icterului, care cedează la început, într-o oarecare măsură; după circa 5 săptămîni apare însă o recidivă. Curba fermentilor evidențiază și un al treilea episod. La 9 săptămîni de la debutul bolii, bilirubinemia a revenit la normal, dar valorile transaminazice mai persistă crescute încă aproape 2 săptămîni.

Obs. 12 (fig. 19). — O bolnavă în vîrstă de 19 ani, prezintă, imediat după o naștere, un icter. Cu aproximativ 3 săptămîni mai înainte observase o colorație închisă a urinei. În prima zi de lehoz este internată în clinica noastră, prezentînd un icter moderat, o hepatomegalie (ficatul depășește cu 2 laturi de deget rebordul costal) și splina nepalpabilă. În decurs de 8 săptămîni icterul retrocedează și ficatul revine la dimensiuni normale. În ultimele săptămîni i se administrează preparate de fier *per os*, din cauza unei anemii.

Aceste 2 observații pun în evidență, în mod clar, valoarea determinării transaminazelor pentru diagnosticul și aprecierea evoluției unei hepatite acute. Creșterea fermentilor anunță, în cazul din fig. 18, recrudescența bolii, cu o săptămîină înaintea intensificării icterului; alterarea concomitentă a stării generale a putut fi deci etichetată fără dificultate drept recidivă, deși bilirubinemia se menținea încă la același nivel. În obs. 12 (fig. 19) se ajunsese la o modificare de așa natură a raportului fier/cupru — datorită sarcinii (hipercupremie) și pierderii de sînge din timpul nașterii (hiposideremie) (Nota trad.), încît a trebuit să fie eliminată la început posibilitatea unui icter mecanic; rezultatele examenelor enzimologice au pledat însă net pentru o hepatită. În evoluția ulterioară a apărut, într-adevăr, și creșterea sideremiei, caracteristică hepatitei; datorită valorilor inițial reduse ale fierului seric, nu s-a ajuns însă, nici în această situație, decît la cifre situate în limite normale.

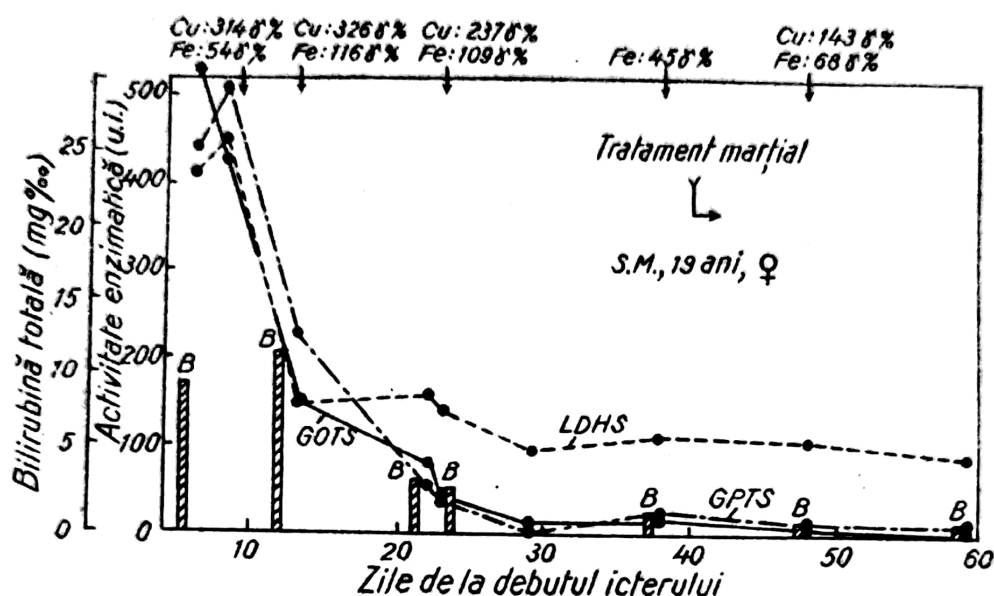
Cercetările noastre nu au pus în evidență deosebiri statistice semnificative în ceea ce privește nivelul maxim al valorilor enzimatică în hepatitele cu și fără posibilități de inoculare. Evoluția în general severă a bolii, cu icter mai prelungit — în cazul hepatitei serice — nu a fost caracterizată prin valori enzimatică deosebit de ridicate. Cele mai înalte cifre ale GPTS au putut fi constatate mai degrabă, predominant,



Reacția Takata (mg %)	50	50	50	50	50	70
Banda Weltmann (tubul)	10	10	10	9	8	8
Reacția cu cadmiu (+)	+	+	urme	+	Ø	Ø
V.S.H.	15/40	23/43	19/38	30/50	18/39	20/40
Urobilinogen	++	++	++	+/+	Ø/+	Ø/+

Fig. 18. — Valorile activității enzimatică serice și alte examene de laborator — într-un caz de hepatită de inoculare (după transfuzie de sînge), cu evoluție prelungită și recrudescențe.

la cazurile grupei I (fig. 14), valorile GOTS fiind, din contra, ceva mai ridicate — în medie — în grupa a II-a, față de grupa I. Diferențele raportului GOTS/GPTS dintre grupele I și a II-a vor fi discutate separat (vezi p. 84).



Fosfataza alcalină (u. Huggins)	32,0	19,0	15,0	11,0
Reacția Takata (mg %)	80	60	60	70
Banda Weltmann (tubul)	8	7	8	8
Reacția cu cadmiu	+	+	Ø	Ø
V.S.H.	40/85	48/51 60/94	7/30	

Fig. 19. — Valorile activității enzimice serice și alte examene de laborator, într-o hepatită cu anamneză de inoculare (debutul icterului imediat după o naștere).

Sensibilitatea deosebită a GPTS pentru evidențierea leziunilor hepatocelulare reiese din experiențele de transmitere efectuate de Bodanski și colab. (citați de 373) cu seruri de hepatitici. Creșterea activității transaminazice a început la 30 de zile de la inoculare. În toate cazurile s-au găsit valori GPTS mai înalte, decât cele GOTS. Majoritatea hepatitelor de inoculare au evoluat anicteric. În unele cazuri s-a instalat, în a 6-a — a 10-a zi de la debutul modificărilor GPTS, un icter, și anume de obicei în momentul în care valorile enzimice ajunseseră la apogeu.

Ținând seamă de sensibilitatea mare a examenului enzimologic, s-a propus, de către diferiți autori, pentru excluderea purtătorilor de hepatită, dozarea la donatorii de sânge a transaminazelor (41, 53, 370, 416, 500, 564, 619), respectiv a izocitricodehidrogenazei serice (82);



bilirubinemia și testul timol au apărut, din acest punct de vedere, ca lipsite de valoare (451). Bang și colab. au determinat activitatea GOTS la mai multe mii de donatori (41); conform calculelor lor statistice, a căror valabilitate a suscitat însă discuții (750), probabilitatea transmiterii unei hepatite este cu atât mai mare, cu cât valorile GOT sînt mai ridicate în serul donatorului.

După cercetările lui Richterich și colab., GPTS este mai indicată ca test de depistare (564), cînd se ține seama de anumite principii pentru stabilirea valorilor normale și aprecierea rezultatelor (565). Autorii au găsit, la recruți cu anamneză de hepatită, valori GPTS semnificativ mai ridicate decît la recruți cu anamneză negativă. Într-o altă serie de cercetări, grupul de autori elvețieni (662 a) a reușit să depisteze, dintr-un număr de 2234 de donatori de sînge, cu ajutorul determinării GPTS de rutină, 38 de persoane care au prezentat, la un examen clinic complet, semne indiscutabile de afectare a ficatului; numai la 5 donatori s-au observat valori GPTS ușor crescute, în absența unor modificări hepatice. În afară de determinarea GPTS, au apărut relativ frecvent alterate, în această serie de cercetări, examenele GOTS și BSP, în timp ce LDHS, SDHS, testele de disproteinemie, fierul seric și colesterolemia au prezentat numai rareori aspecte patologice la cei 38 de donatori cu afectare hepatică, mai sus amintiți.

Krebs și colab. (370) consideră însă îndoielnic, pe baza experienței lor pe 950 de donatori, faptul că frecvența hepatitelor transfuzionale (care ating în cazuistica noastră 6,7%) poate fi micșorată prin determinarea de rutină a GPTS. Chiar și după îndepărtarea tuturor donatorilor cu activitate enzimatică mărită, posibilitatea inoculării nu poate fi eliminată cu deplină certitudine. Încercările de transmitere mai sus amintite, efectuate de Bodanski și colab. (citați de 373), au arătat, în acest sens, că serul bolnavilor de hepatită este infectant deja cu 16—24 de zile mai înaintea debutului icterului, interval în care autorii nu au găsit valori GPTS patologice.

Grupa a III-a: episoade acute în hepatite cronic-recidivante

La cei 17 bolnavi pe care i-am încadrat în această grupă, a trebuit să admitem existența unui episod acut în cursul unei hepatite cronice, pe baza anamnezei, examenului clinic și a laparoscopiei. Redăm mai jos, pentru exemplificare, două observații clinice.

Obs. 13 (fig. 20). — Un bolnav, în vîrstă de 36 de ani, a prezentat în timpul războiului un icter. În 1948 apar dureri mai accentuate în hipocondrul drept, etichetate colici biliare. De atunci, persistă o jenă la acest nivel. La sfîrșitul anului 1958, observă o diminuare netă a capacității de muncă, dureri în umeri, iar din 1959 o senzație puternică de greață după mese bogate în grăsimi. În continuare, se instalează, treptat, un icter. În ziua a 4-a a debutului acestuia, bolnavul este internat în clinică, unde se constată un icter de intensitate medie, un

ficat sensibil la presiune, care depășește cu două laturi de deget rebordul costal și are o consistență crescută, și o splină nepalpabilă. Laparoscopia permite observarea, în bune condiții, a ficatului, a cărui margine este rotunjită în porțiunea sa medială și are o culoare palidă brună-roșcată; la examenul de aproape se observă un desen reticular difuz și o neregularitate a reliefului; aceste constatări pledează pentru prezența unei hepatite cronice. Cilindrul de țesut obținut prin puncție a fost prea mic pentru a permite un examen histologic.

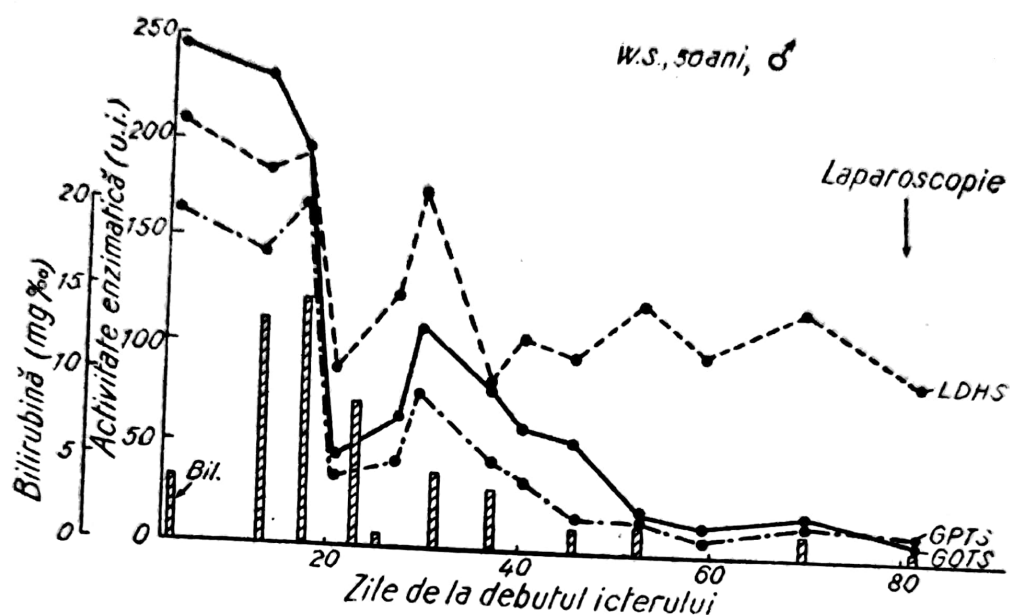
Evoluție: sub influența unui repaus absolut, a perfuziilor de glucoză și a unui regim corect, se observă retrocedarea lentă a icterului, valorile enzimatiche revenind la normal mai înaintea bilirubinemiei.

Obs. 14 (fig. 21). — Un bolnav, în vîrstă de 50 de ani, este internat pentru o inapetență progresivă, senzație de plenitudine și diminuarea capacității de muncă, după instalarea unui icter; de 2 ani prezintă o jenă în etajul abdominal superior. La internare se constată un icter de intensitate medie, ficatul palpabil la 1—2 laturi de deget sub rebord, sensibil și de consistență crescută. Splina este nepalpabilă, eritemul palmar lipsește și scaunele sînt decolorate. În urină, există bilirubină și urobilinogen în cantitate crescută. Sideremia, 340 γ %; cuprul, seric, 180 γ %; electroforeza: proteine totale, 62 g%; albumină, 57,6%; α_1 -globuline, 2,6%; α_2 -globuline, 3,9%; β -globuline, 13,4%; γ -globuline, 22,5%. *Evoluție:* în primele două săptămîni se observă o accentuare a icterului, după care se administrează, timp de 10 zile, prednisolon. La 12 săptămîni de la internare, icterul a retrocedat complet; testul „celor 2 coloranți” înregistrează 75%. Laparoscopia, efectuată la cîteva zile de la terminarea tratamentului în staționar, arată, macroscopic, o granulare neregulată a ficatului, care are o margine rotunjită și o culoare cenușie-brună. Diagnosticul histologic (prof. Langer, Institutul de anatomie patologică al Academiei de medicină, Düsseldorf): hepatită mai veche, cu fibroză discretă și icter celular parcellar.

Ambele cazuri au prezentat un decalaj pronunțat al virfurilor curbelor bilirubinemiei și activității fermentilor serici, o evoluție prelungită și retrocedarea lentă a icterului. Durata medie a icterului, de 10,8 săptămîni în grupa a III-a, a fost net mai ridicată decît în grupa I (4,1 săptămîni) sau a II-a (6,7 săptămîni). Creșterea activității transaminazelor serice a fost, la majoritatea bolnavilor, relativ puțin pronunțată, lipsind un paralelism între valorile maxime ale fermentilor și severitatea bolii, la fel ca și în hepatita de inoculare. La jumătate din cazuri, valorile GOTS depășeau pe cele GPTS (fig. 14), fenomen caracteristic pentru leziunile parenchimotoase cronice ale ficatului; în ciroze, raportul transaminazic este aproape întotdeauna mai mare decît 1,0 (vezi p. 88).

După experiența noastră, trebuie să suspectăm instalarea unui episod acut într-o hepatită cronică, în cazurile în care creșterea transaminazelor, și în special a GOTS, este relativ puțin pronunțată, cu tot icterul intens și evoluția trenantă

a bolii. Determinările enzimologice nu pot să ofere însă, în nici un caz, mai mult decât un simplu indiciu. Pentru a obține o certitudine diagnostică, trebuie efectuate, întotdeauna, și alte probe funcționale hepatice și, eventual, chiar o laparoscopie.



Reacția Takata							
(mg %)	70	50	80	70	60	70	70
Banda Weltmann							
(tubul)	8	8	7	7	7	8	8
Sideremie (γ %)	340						

Fig. 21. — Valorile activității enzimice serice, bilirubinemia, probele de disproteinemie și sideremie (în γ %/ml), în cursul unui episod acut dintr-o hepatită cronică.

Dozarea transaminazelor este utilă, în special pentru urmărirea evoluției în cazurile cu diagnostic deja precizat. Un episod necrotic este anunțat de creșterea valorilor enzimice, încă înainte de apariția altor semne clinice (393, 626). Supraîncărcarea prin măsuri fizioterapice (77) sau efectele nefavorabile ale tratamentului medicamentos (393) pot fi recunoscute precoce, pe baza creșterii activității fermenților serici. Am insistat mai înainte asupra importanței examenelor enzimologice în stadiul de declin al hepatitei, ca și asupra necesității continuării tratamentului, pînă la normalizarea lor (vezi p. 60).

În timp ce valorile transaminazice ridicate constituie un element de diagnostic important pentru prezumția unui proces inflamator florid, cifrele normale nu dovedesc, întru nimic, vindecarea sau stabilizarea bolii de ficat. Baier și colab. (34)

au găsit, la 46 din 157 de bolnavi cu o afecțiune hepatică cronică, histologic floridă, sau cu un ficat gras fără icter, valori GOTS și GPTS normale: evolutivitatea procesului inflamator era caracterizată numai la 70% din cazuri prin creșterea valorilor fermentilor serici.

Grupa a IV-a: forme cu evoluție colostatică

În evoluția a 6 dintre bolnavii noștri cu icter s-a instalat un sindrom obstructiv intrahepatic; întrucât acesta s-a însoțit de unele abateri importante de la tabloul enzimatic caracteristic hepatitei, descris în capitolele anterioare, vom insista, mai amănunțit, asupra cazurilor respective.

Eppinger (171) a atras atenția, încă din 1937, asupra unei forme de icter cu evoluție de obicei trenantă, la care se ridica, pe baza tabloului clinic, suspiciunea unei obstrucții extrahepatice; laparotomia exploratoare nu a stabilit însă, în nici unul din aceste cazuri, prezența unui obstacol. Watson și Hoffbauer (724) au observat, în cursul unor epidemii de hepatită, situații asemănătoare, etichetându-le drept „forme colangiolitice” ale bolii. Kalk vorbește despre o „hepatită cu evoluție colostatică” (327), pe care o separă de hepatoza colostatică de natură toxică, determinată, printre altele, de anumite medicamente. În cazuistica, bazată pe mai multe epidemii de hepatită — prezentată de Dubin și colab. (165), proporția de forme colostatice atinge 2—8%, cu excepția unei epidemii din Texas, la care s-a observat o frecvență de 46%.

Se discută încă dacă, pe lângă forma colostatică a hepatitei, trebuie individualizată și o formă colangiolică (327, 377). În mare măsură neclarificată este, de altfel, și patogenia colostazei intrahepatice. Unii autori admit o creștere a permeabilității teritoriului colangiolar, determinată de virusul hepatitic (238, 534, 653, 724), iar alții, posibilitatea unor leziuni hepatocelulare, cu inhibiția funcțiilor secretoare (165, 377). Pentru lezarea celulei parenchimatose, în hepatita colostatică, pledează în special cercetările biochimice întreprinse de E. Schmidt și F. W. Schmidt (621, 625), care au putut să pună în evidență, în ficatul acestor bolnavi, tulburări accentuate ale activității unor serii de fermenti, corespunzând, ca tip și severitate, întru totul modificărilor observate în hepatita acută. Dată fiind insu-

ficienta clarificare a patogeniei acestor forme de icter s-au propus denumiri ca „icter cu sindrom obstructiv de natură nemecanică” sau „sindrom obstructiv intrahepatic” (444).

În toate lucrările, în care au fost publicate observații de acest tip (printre altele — 92 a, 115, 150, 238, 320, 323, 377, 442, 444, 534, 646, 654), se insistă asupra dificultăților deosebite în diferențierea sindromului obstructiv intrahepatic de obstrucția biliară extrahepatică. Diagnosticul poate fi clarificat, adesea, numai în timpul operației, aproximativ 10 % din cazurile laparotomizate cu suspiciunea unui icter mecanic extrahepatic dovedindu-se a fi, de fapt, colostază intrahepatică (66). Când bolnavii prezintă manifestările prodromale caracteristice hepatitei, stabilirea diagnosticului nu prezintă dificultăți, mai ales în cadrul unei epidemii. Debutul este însă adesea insidios, instalându-se cu începutul unui icter intens, cu prurit puternic și cu semnele clinice ale colostazei. Fosfataza serică alcalină crește, scaunele se decolorează complet, iar în urină reacția Ehrlich devine negativă. Probele de disproteinemie sînt frecvent normale sau doar ușor modificate. Laparoscopic se constată, spre deosebire de culoarea roșie-vie a ficatului din hepatita necomplicată, o nuanță verzuie sau un aspect verde-pătat. În tabloul histologic domină semnele unei staze biliare pe teritoriul colangiolar; se găsesc însă și indiciile hepatitei acute, cu infiltrație celulară periportală și modificări degenerative ale hepatocitelor, mergînd pînă la necroză.

Prognosticul icterului cu sindrom obstructiv intrahepatic trebuie stabilit cu multă prudență (653). Este drept că, în majoritatea cazurilor, secreția biliară revine, după un timp mai lung sau mai scurt, din nou la normal, dar s-au descris și evoluții letale în cîteva săptămîni (238, 444).

Vom reda, rezumativ, observațiile a 4 din cei 6 bolnavi tratați de noi, la care au apărut, în cursul evoluției bolii, semnele unui sindrom obstructiv intrahepatic.

Obs. 15 (fig. 22) — E vorba de un bolnav, în vîrstă de 37 de ani, care observă, cu 14 zile înaintea internării, instalarea unui icter neprecedat de prodrome. Concomitent apar o inapetență progresivă, astenie, senzație de tensiune în hipocondrul drept și un prurit intens. La internare, ficatul depășește rebordul cu circa 2 laturi de deget. Reacția Takata, 50 mg %; banda Weltmann, pînă la tubul 8; fosfataza alcalină, 14,5 u.H.; V.S.H. 5/12 mm; activitatea enzimatică și fierul seric sînt crescute (vezi fig. 22). După 2 săptămîni se observă o scădere bruscă a fermentilor serici și a sideremiei, cu persistența nemodificată a icterului; testele de disproteinemie se normalizează. Laparoscopia, efectuată la 60 de zile de la debutul icterului, arată un ficat mărit, cu suprafață netedă, cenușie-verde.

Bolnavul este transferat în Clinica de chirurgie a Academiei de medicină din Düsseldorf, pentru o laparotomie exploratoare, cu suspiciunea unei litiaze coledociene. În vezicula biliară se găsesc mai mulți calculi, pînă la dimensiunea unei alune. Coledocul este subțire, fără stază și nu prezintă vreun obstacol la sondare și colangiografie. Se efectuează colecistectomia și o coledocotomie exploratoare. După inter-

venție, bolnavul se decolorează rapid, bilirubinemia normalizându-se după 3 săptămîni; testele de disproteinemie se mențin normale. La 7 săptămîni de la intervenție, bolnavul părăsește clinica într-o perfectă stare de sănătate.

Obs. 16. — Un bolnav, în vîrstă de 49 de ani, prezintă de mai multe săptămîni o senzație de apăsare și de tracțiune în hipocondrul

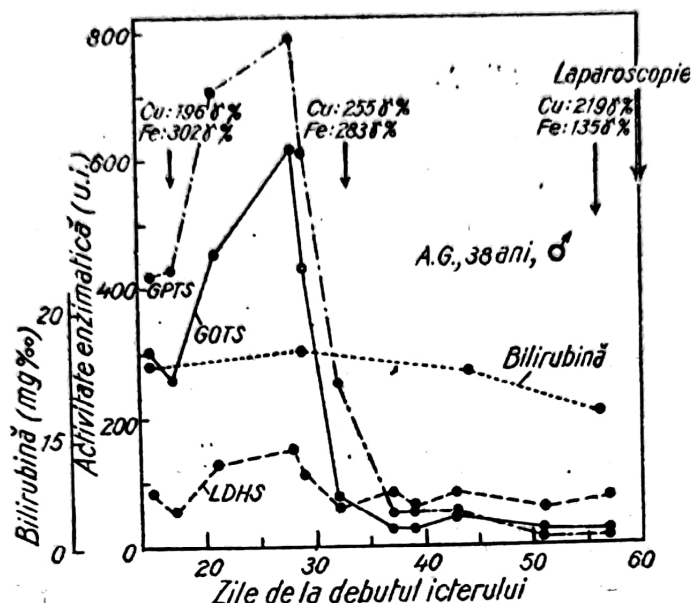


Fig. 22. — Valorile activității enzimice serice, bilirubinemia, cuprul seric și sideremia, într-o hepatită la care s-a dezvoltat, la 4 săptămîni de la debutul icterului, un sindrom obstructiv intrahepatic.

drept; cu o săptămîină înaintea internării, tulburările se accentuează și se instalează, în mod lent, icterul. La internare se constată o colorație icterică de intensitate medie, sensibilitate la presiune în abdomenul superior, ficat greu palpabil, splină de aspect normal. Bilirubinemia totală, 108 mg%; sideremia, 153 γ%; cuprul seric, 182 γ%; fosfataza alcalină, 40 u.H. Tabloul sanguin este normal, bolnavul afebril, testele de disproteinemie nemodificate, V.S.H. indică 12/27 mm, scaunele decolorate. Tubajul duodenal nu reușește. Fermentii serici prezintă următoarele valori: GPTS, 426 u.i.; GOTS, 278 u.i.; LDHS, 420 u.i.

În ziua a 11-a se efectuează o laparoscopie care arată un ficat de dimensiuni normale, cu suprafața lucioasă și marginea ceva mai rotunjită; culoarea este brună-închisă-roșcată, cu o ușoară nuanță verzuie, iar examenul de aproape permite recunoașterea netă a desenului lobular. Din cauza colostazei, nu se efectuează puncția. La 2 săptămîni de la internare, icterul începe să cedeze, după ce transaminazele scăzuseră deja mai înainte la valori sub 80 u.i. La 9 săptămîni de la debutul icterului, valorile bilirubinei și transaminazelor sînt complet normale, iar bolnavul este externat, fără a mai prezenta tulburări.

Obs. 17. — Este vorba de un bolnav, în vîrstă de 28 de ani, care a prezentat, pentru prima oară în luna februarie, timp de câteva zile, dureri în hipocondrul drept, după un consum abuziv de alcool. Începînd din 10 octombrie se instalează o înapetență progresivă, dureri accentuate în aceeași regiune, constipație și urini pleiocrome; o dată cu apariția colorației icterice, se intensifică și tulburările subiective, luînd la 20 octombrie un caracter colicativ. După 2 zile de la acest episod, bolnavul este internat cu un icter de intensitate medie, hepatomegalie și splina nepalpabilă, fiind, timp de 4 zile, subfebril. Scaunele sînt decolorate; urobilinogenul în urină, absent; V.S.H., 13/28 mm; bilirubinemia totală, 65 mg%; fosfataza alcalină, 25 u.H.; testele de disproteinemie sînt normale și hiper α_2 -globulinemia atinge 10,7%.

La 8 zile de la internare, apare o erupție maculopapuloasă cu prurit intens, iar eozinofilele cresc de la 2 la 22%. Bilirubinemia atinge o valoare maximă de 74 mg% (1 noiembrie), sideremia ajungînd la 125 γ % (6 noiembrie). La aproximativ 3 săptămîni de la internare, icterul începe să retrocedeze, colorația fecalelor devine normală și modificările cutanate tind să scadă. Laparoscopia efectuată la 20 noiembrie arată un ficat de dimensiuni normale, cu suprafața lucioasă, palidă și cu pete fine ceva mai închise pe lobulii porțiunilor periferice; examenul de aproape evidențiază o fibroză reticulară fină. Histologic (prof. Langer, Institutul de anatomie patologică al Academiei de medicină din Düsseldorf), se observă spații periportale mici, sărace în celule și net delimitate. O parte din hepatocite sînt vacuolizate și unele dintre ele conțin picături fine de bilă; există și mici trombi biliari.

Reîntoarcerea la normal a bilirubinemiei se produce mult mai tîrziu, iar probele de disproteinemie rămîn nealterate. La 17 decembrie, bilirubina ajunge în limite normale și bolnavul este externat.

Obs. 18. — O bolnavă, în vîrstă de 54 de ani, prezintă cu 3 săptămîni în urmă, pentru prima oară, dureri colicative în hipocondrul drept, urmate, după o săptămînă, de icter și prurit intens, dar fără alte tulburări. La internare se observă un icter evident, cu leziuni de grataj al pielii. Abdomenul este suplu, iar dimensiunile ficatului nu se pot aprecia datorită paniculului adipos; bolnava este subfebrilă, cu hemogramă normală, urobilinogen urinar absent, V.S.H. 40/68 mm, scaune acolice. Bilirubinemia totală, 42 mg%; cuprul seric, 338 γ %; sideremia, 132 γ %; LDHS, 178 u.i.; GOTS, 45 u.i.; GPTS, 24 u.i.; fosfataza alcalină, 40,5 u.H.

Activitatea fermenților rămîne și în continuare scăzută, iar probele de disproteinemie se mențin normale. Obezitatea pronunțată nu permite efectuarea unei laparoscopii și bolnavul este transferat în Clinica de chirurgie a Academiei de medicină din Düsseldorf, pentru o laparotomie exploratoare. La intervenție, se observă un ficat mare și indurat și nu se găsesc, la explorarea instrumentală sau la colangiografie, obstacole pe căile biliare. Icterul cedează după operație, în mod lent, iar valorile enzimactice se normalizează de abia după 6 săptămîni. La externare (la 14 săptămîni de la debutul icterului și la 9 săptămîni de la intervenție) persistă încă un discret subicter (bilirubinemia totală, 15 mg%; reacția Takata, 60 mg%; banda Weltmann, pînă la tubul 7). Bolnava nu mai prezintă tulburări, pruritul încetînd la scurt timp de la intervenție.

Valorile activității transaminazice au depășit numai la 2 dintre acești bolnavi, pentru o perioadă scurtă a evoluției bolii, nivelul de 350 u.i., situându-se în limitele caracteristice hepatitei acute (fig. 14). În celelalte cazuri, însă, s-a putut constata o concordanță deplină a tabloului enzimatic cu modificările tipice din icterul obstructiv extrahepatic (vezi p. 95). Variațiile nivelului seric al enzimelor nu au fost unitare în formele cu evoluție colostatică, la o parte din cazuri apărând deosebiri importante față de alte grupe de hepatită.

La bolnavii al căror tablou enzimatic corespundea, inițial, unei hepatite acute necomplicate (obs. 15 și 16), s-a observat instalarea semnelor de obstrucție de-abia în momentul în care activitatea fermentilor, la început net crescută, se apropiase iarăși de limitele normale. Gros (238) a denumit această fază a bolii drept „colostază intrahepatică posthepatitică”, caracterizând-o prin coborîrea bruscă a fermentilor serici și a sideremiei, în prezența unor valori nemodificate ale bilirubinemiei și cupremiei (fig. 22). Biopsiile de control au arătat că aceste cazuri prezintă, la început, aspectele morfologice ale unei hepatite epidemice (681). În faza a II-a, colostatică, tabloul histologic este dominat de trombi biliari și de un conținut crescut în bilirubină al hepatocitelor și nu mai pot fi puse în evidență necroze.

Este probabil că în aceste cazuri persistă o defecțiune izolată a eliminării bilirubinei prin celula hepatică (164, 238), chiar și după retrocedarea tulburărilor metabolismului celular și ale permeabilității de membrană, cărora li se poate atribui creșterea fermentilor celulari în ser. Evoluția ulterioară a sindromului obstructiv intrahepatic depinde de severitatea și durata alterării acestei funcții excretorii. Faptul că la o parte din cazurile noastre de hepatită s-a observat o normalizare mai întârziată a bilirubinemiei, în comparație cu activitatea transaminazică, poate fi explicat prin aceleași cauze. Decalarea în timp a tulburărilor de permeabilitate și a excreției bilirubinei este însă rareori suficient de mare, pentru a duce la evidențierea clinică a semnelor sindromului obstructiv, așa cum se întâmplă în formele cu evoluție colostatică.

Discrepanța netă dintre valorile ridicate ale bilirubinemiei și creșterea, doar moderată, a activității enzimatice a putut fi evidențiată la 4 dintre bolnavi, numai în primele zile ale bolii; întrucât se internaseră la câteva zile după debutul icterului, este puțin probabil că au existat și în aceste cazuri valori inițiale ridicate ale fermentilor, care să fi scăzut în momentul primelor examene efectuate. Trebuie să presupunem, mai degrabă, că tulburările de permeabilitate a membranei

hepatocitului, responsabile de creșterea fermentilor, erau foarte reduse, în comparație cu modificările care determinau colostaza intrahepatică. Valorile sideremiei s-au comportat la acești bolnavi în mod asemănător activității enzimaticе, rămânând normale sau doar ușor crescute. În 3 cazuri exista un prurit intens, în 2 dintre ele dezvoltându-se, în plus, și o erupție maculopapuloasă, așa cum a fost observată în unele cazuri de sindrom obstructiv intrahepatic, de către Shaldon și Sherlock (646).

În timp ce obs. 15 și 16 reprezintă, indiscutabil, forme particulare de hepatită epidemică, etiologia celorlalte cazuri, evoluind sub aspectul unui sindrom obstructiv intrahepatic, nu a putut fi clarificată în mod net. Este probabil că o parte din aceste cazuri constituie, de asemenea, consecința unei infecții virotice. Din punctul de vedere al diagnosticului diferențial este necesar, totuși, să luăm în considerație și posibilitatea unei hepatoze colostatice (327). Dacă uneori (chiar la bolnavii noștri) colostaza a fost de natură medicamentoasă, există în literatură cazuri de hepatoză colostatică care nu sînt determinate, în mod cert, de acțiunea toxică a vreunui medicament (66, 327, 377).

Pînă în prezent, în literatură există un număr redus de date privind determinările transaminazelor serice în hepatitele și hepatozеle cu evoluție colostatică (92 a, 227, 377, 482, 605, 621). În toate cazurile urmărite, nivelul acestor enzime, ca și al izocitricodehidrogenazei serice a fost găsit puțin crescut (499). Cu toate că determinările enzimologice au, de obicei, o mare valoare în diagnosticul diferențial al icterelor (vezi p. 99), sindroamele obstructive extra- sau intrahepatice nu pot fi diferențiate, de regulă, cu ajutorul acestor metode. Dificultățile reies, în mod clar, din analiza cazuisticii noastre: în 3 din 6 cazuri, clarificarea diagnosticului a fost posibilă de-abia în momentul intervenției chirurgicale. Examenul enzimologic ne poate fi de ajutor numai în cazul în care tulburările de permeabilitate sînt suficient de accentuate, pentru a duce la o creștere importantă, caracteristică hepatitei, a activității transaminazice. Obs. 15, la care valorile fermentilor serici erau la început foarte crescute, aparține fazei inițiale a cercetărilor noastre. Evident, pe baza experienței acumulate, actualmente am fi interpretat un asemenea caz ca fiind expresia unei colostaze intrahepatice posthepatitice, evitînd în acest fel laparotomia exploratoare.

Grupa a V-a: hepatite cu evoluție către o distrofie acută

Comportarea activităților enzimatică într-o hepatită cu evoluție deosebit de severă reiese din următoarea observație :

Obs. 19. — Este vorba de o bolnavă, în vîrstă de 79 de ani, care nu a prezentat în antecedente nici o afecțiune gravă. Cu 8 zile înaintea internării, după un debut și manifestări gastrointestinale de scurtă durată, a apărut un icter. *Stare prezentă* : icter intens, ficat cu marginea inferioară depășind cu 2—3 laturi de deget rebordul costal, de consistență aproape normală și splină nepalpabilă. Bilirubinemie totală, 165 mg‰ ; reacția Takata, 90 mg % ; banda Weltmann, pînă la tubul 7. În electroforeză se observă o hipergammaglobulinemie de 22 %. V.S.H., 7/20 mm ; fosfataza alcalină, 32,5 u.H. ; cuprul seric, 130 γ % ; sideremia, 199 γ % ; LDHS, 395 u.i. ; GOTS, 332 u.i. ; GPTS, 323 u.i.

În primele zile ale evoluției se observă o scădere trecătoare a valorilor fermentilor și bilirubinei, dar din ziua a 4-a de la internare reapare creșterea enzimelor, pînă la valori maxime de 537 u.i. (pentru GOTS) și 412 u.i. (pentru GPTS). Bilirubinemia atinge în acest moment 271 mg %. La 3 săptămîni de la internare, starea generală a bolnavei se alterează, ajungînd după alte 10 zile la exitus în comă hepatică. Valorile transaminazelor au scăzut în această ultimă perioadă în mod progresiv, atingînd, cu 5 zile înaintea decesului, următoarele cifre : GOTS, 108 u.i. ; GPTS, 125 u.i. ; LDHS crește în acest moment, în mod brusc, pînă la 570 u.i. Sideremia atinge 228 γ % ; cuprul seric, 78 γ % ; bilirubina, 290 mg % ; fosfataza alcalină, 24,0 u.H. ; colesterolul total, 0,72 g‰. Nu s-a efectuat necropsia.

La această bolnavă este surprinzătoare scăderea preterminală a valorilor transaminazice. Observații asemănătoare au fost comunicate, în mod izolat, și în literatură (59, 306, 518, 620, 634). Transaminazele sînt în discordanță cu alte enzime care intervin în principalele lanțuri metabolice. În observația de mai sus activitatea LDHS crește cu puțin timp înaintea decesului. O comportare asemănătoare prezintă în coma hepatică și numeroși alți fermenti (620). Apariția disocierii dintre LDHS și transaminazele serice depinde, în mare parte, de durata bolii (621). Cînd evoluția este fulgerătoare, nu se mai ajunge la prăbușirea preterminală a valorilor transaminazice, după cum au arătat unele observații (59, 518). La un bolnav în vîrstă de 38 de ani, prezentînd o hepatită de inoculare, care a sucombat în urma unei distrofii acute, după o evoluție de 3 săptămîni, am găsit, cu 48 de ore înaintea morții, o bilirubinemie de 404 mg‰ și următoarele valori enzimatică : GPTS, 975 u.i. ; GOTS, 1 250 u.i. ; LDHS, 518 u.i.

Paralelismul comportării transaminazelor și LDHS, scos în relief în primele capitole, pare să fie valabil deci numai pentru hepatita acută necomplicată. În formele cu evoluție colostatică și în distrofia acută predomină alte procese patologice, care influențează și modifică tabloul enzimatic.

Modificări ale activității enzimatice în hepatită sub influența tratamentului

Cercetările care ne stau la dispoziție pînă în prezent cu privire la modificările activității serice a fermentilor în hepatita supusă unei terapii medicamentoase se referă mai ales la tratamentul cu glucocorticoizi, în special prednison și prednisolon. În hepatitele acute (58, 59, 393, 414, 415 a, 441, 517, 543, 573, 618, 805) și cronic-recidivante (413, 497) se observă, în majoritatea cazurilor în primele zile ale tratamentului, o reducere bruscă a activității serice a transaminazelor, fumarazei și fosfoglucomutazei (573); un efect similar este determinat și de administrarea de ACTH (72). Recidivele apărute după întreruperea corticoterapiei pot fi „anunțate” de o nouă creștere a activității enzimatice serice (306, 630). O scădere relativ redusă a valorilor transaminazice indică, după observațiile lui Lindner (415 a), probabilitatea unei evoluții prelungite a bolii, cu primejdia trecerii într-o hepatită cronică. Determinarea transaminazelor constituie, în plus, și o metodă bună de urmărirea a efectului terapeutic al corticoidelor; o nouă ridicare a valorilor fermentilor, în timpul tratamentului, trebuie interpretată, de regulă, ca un semn pentru o reducere prea rapidă a dozei de steroizi și comandă creșterea cantităților administrate (415 a).

Cercetările clinice și experimentale efectuate pînă în prezent nu permit o clarificare definitivă a problemei mecanismului prin care corticosteroizii duc la scăderea activităților enzimatice serice. În timp ce datele clinice pledează pentru blocarea, sub influența corticoterapiei, a eliberării enzimelor din hepatocit (630), cercetările efectuate pe felii de ficat nu au demonstrat modificarea, de către prednisolon, a cantităților de fermenti puse în libertate (33). În hepatita virotică a șoarecilor, utilizată de multe ori pentru studiul experimental al modificărilor activității enzimatice în această boală (203, 571), nu s-a observat, în opoziție cu datele clinice, după administrarea de hidroclorizon, o scădere, ci o creștere a valorilor transaminazelor, LDH și glutatation-reductazei serice (437). Cifrele GOTS ridicate, constatate după administrarea experimentală de endotoxine, au putut fi, de asemenea, reduse cu ajutorul cortizonului (456).

CIROZA HEPATICĂ

În fig. 23 sînt prezentate valorile enzimatice maxime observate la 84 de bolnavi cu ciroză hepatică, tratați în staționar. Cazuistica noastră poate fi împărțită în 3 grupe :

Grupa I: bolnavi cu tulburări reduse sau nule ale metabolismului protidic, la care diagnosticul a putut fi stabilit de abia după examenul laparoscopic și histopatologic.

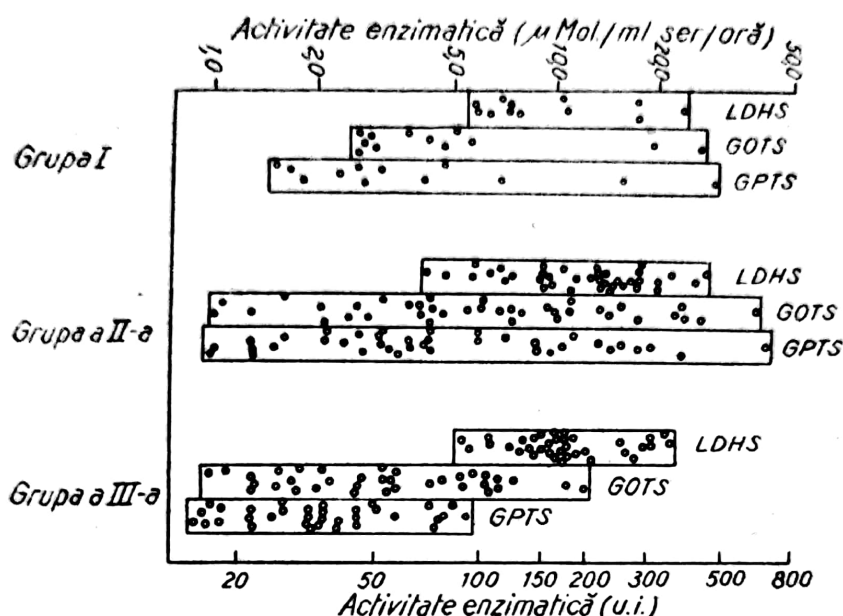


Fig. 23. — Valorile maxime ale activității LDHS, GOTS și GPTS în cursul unui episod necrotic, la 84 de bolnavi cu ciroză hepatică.

Grupa a II-a: bolnavi cu simptomatologie clinică tipică și cu tulburări evidente ale metabolismului protidic (γ -globuline peste 35 %).

Grupa a III-a: bolnavi în faza finală, cu semne pronunțate de decompensare.

La toți acești bolnavi existau argumente care pledau pentru prezența unui episod acut: bilirubinemia era crescută și, în examenele biopsice, apăreau modificări inflamatoare floride. Din fig. 23 reiese o creștere evidentă a activității transaminazelor numai la o parte a cazurilor din grupele I și a II-a. O corelație cu valorile bilirubinei a putut fi, de asemenea, stabilită numai la bolnavii fără semne de decompensare (coeficient de corelație $r = 0,72 \pm 0,13$) (fig. 24). În fazele finale ale bolii (grupa a III-a), modificările activității enzimatică erau puțin pronunțate, ca și în cazurile cu icter intens, în care valorile transaminazelor erau cu mult sub cele ale grupelor I și a II-a (fig. 24).

În episoadele acute distrofice din cirozele hepatice incipiente și compensate, creșterea transaminazelor corespunde, întrucitva, intensității icterului, în timp ce în fazele terminale ale bolii lipsește acest paralelism. Diferitele stadii ale cirozei hepatice constituie astfel ultimele etape ale unui șir, care începe, la hepatitele acute, cu valori

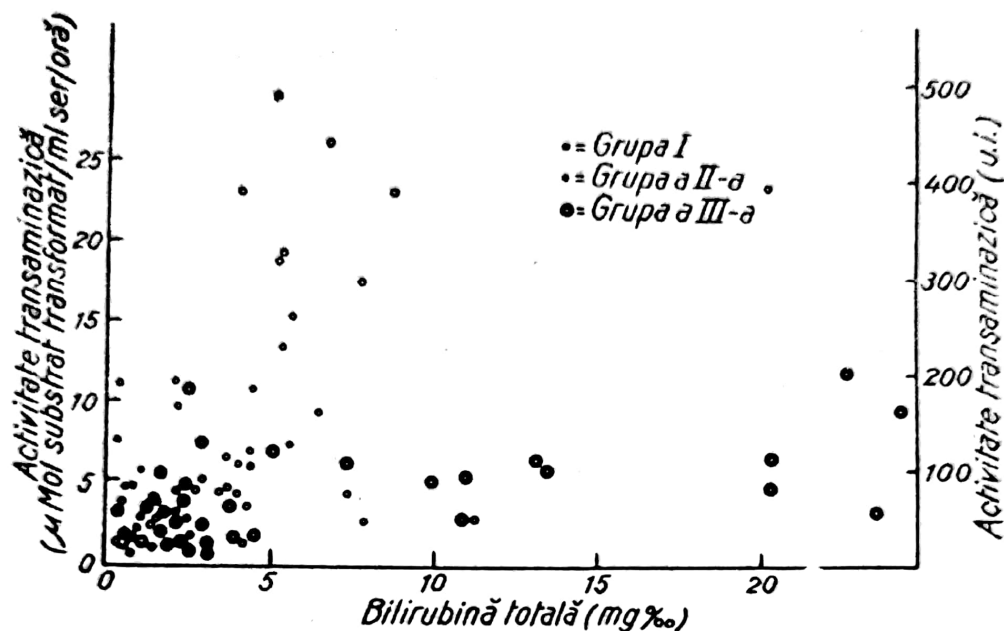


Fig. 24. — Corelația dintre valorile maxime ale activității transaminazice serice și ale bilirubinemiei totale, la 84 de bolnavi cu ciroză hepatică (pentru clasificarea pe grupe, vezi p. 81.).

transaminazice înalte și trece — peste formele cu evoluție cronic-recidivantă (grupa a III-a) (fig. 14), cu scăderea în continuare a valorilor medii — până la cirozele de diferite grade. Există, aparent, o oarecare dependență a nivelului activității fermentilor serici din episodul acut-necropsic de raportul structurilor parenchimotoase și mezenchimotoase ale ficatului. Dat fiind că activitatea enzimatică a componentei mezenchimale este foarte redusă, așa cum arată studiile histoenzimologice biopsice (625), o dată cu remanierea cirotică progresivă a ficatului scade și eliberarea enzimelor în plasmă.

Rezultatele cercetărilor noastre enzimologice din ciroza hepatică concordă, pe deplin, cu datele din literatură (printre altele : 31, 306, 415, 536, 605, 626, 634, 661, 662, 729). Modificările activității enzimăice nu sînt niciodată atît de pronunțate ca în hepatită, chiar și în timpul unui episod acut, apărut pe fondul cirotic. Numai în fazele incipiente se ajunge, citeodată, la creșterea transaminazelor, depășind de 20—30 de ori valorile normale. Nivelul fermentilor nu evoluează totdeauna paralel cu severitatea leziunilor hepatocelulare evidențiate

histologic (34, 626). Nu în toate procesele pe care le considerăm floride, pe baza examenului biopsic, constatăm valori transaminazice crescute. Baier (34) a observat, la 11 din 64 de bolnavi cu o ciroză progresivă controlată laparoscopic, valori enzimactice normale. Creșterea fermentilor indică, totdeauna, chiar și în prezența unor valori normale ale unor bilirubinemii, existența unui episod acut-necrotic. În unele cazuri se pot urmări foarte bine, cu ajutorul determinării transaminazelor, evoluția acestui episod, ca și rezultatele terapeutice, așa cum reiese și din observația de mai jos.

Obs. 20 (fig. 25) — Un bolnav, în vîrstă de 37 de ani, a prezentat în 1943 o malarie tropică; în anii 1949 și 1959 a necesitat internarea într-un spital pentru tratarea unui ulcer gastric. În 1958 prezintă, pentru prima oară, un icter. După repetate recidive, se decide, în mai 1959, efectuarea unei laparotomii exploratoare, la care nu se găsesc argumente pentru o obstrucție extrahepatică, iar biopsia intraoperatorie a ficatului pledează pentru o ciroză atrofică incipientă. În septembrie 1959 apare un nou episod icteric, care duce la internarea în Clinica I medicală din Düsseldorf.

La internare, se observă un icter intens, prurit, eritem și ficatul mărit, depășind cu un lat de palmă rebordul costal, de consistență crescută; splina nu este palpabilă. Celelalte modificări sînt notate în fig. 25. Tratamentul a constat în repaus la pat, regim, perfuzii (de glucoză — *Nota. trad.*), vitamine, săruri de potasiu și corticoizi. În timpul tratamentului efectuat în clinică — durînd în total 16 luni — au apărut numeroase episoade acute, de fiecare dată după întreruperea corticoterapiei. La sfîrșitul lunii ianuarie 1961, bolnavul a părăsit spitalul, avînd bilirubinemia normală și valorile transaminazice ușor crescute. Ulterior, doza de corticoizi s-a redus treptat, timp de 3 luni, astfel că la 6 luni de la externare starea generală a devenit foarte bună, bolnavul nemaiprezentînd tulburări. Bilirubinemia totală a ajuns la 8 mg%; GOTS, 53 u.i.; GPTS, 46 u.i.; proteinemia totală s-a ridicat la 77 g%; γ -globulinele, la 28,7%. La un alt control, efectuat după 2 luni, bilirubinemia totală este de 11 mg%; GOTS de 27 u.i.; GPTS, 19 u.i.; proteinele totale, 79 g%; γ -globulinele, 23%.

Din această observație reiese, în mod deosebit de clar, influența corticoterapiei asupra activității transaminazelor. Întreruperea sau reducerea acestei medicații au dus, de mai multe ori, la o creștere imediată a fermentilor și, după cîteva zile, și a bilirubinemiei. Valorile transaminazice, în cele din urmă aproape normale, indică faptul că procesul în plină floriditate, evoluînd timp de mai multe luni, s-a liniștit și că episodul distrofic a cedat în mare măsură.

Asemănător hepatitelor cronice se observă, frecvent, și în ciroza hepatică o creștere mai mare a valorilor GOTS, decît a celor GPTS. Numai la 12 din cei 84 de bolnavi ai noștri s-a

observat o inversare a raportului GOTS/GPTS în timpul unui episod acut; 2 dintre aceștia făceau parte din grupa a III-a. În cazul unor procese foarte active, curbele serice ale GOT și GPT se pot încrucișa câteodată de mai multe ori în timpul evoluției bolii (vezi fig. 25).

Determinările enzimatică serice sînt lipsite de valoare pentru diagnosticul cirozei hepatice; importanța insuficienței parenchimului și intensitatea reacției mezenchimale nu pot fi apreciate pe baza acestui examen. Examenul enzimologic nu poate înlocui, în această privință, metodele clinice și biopsia hepatică; criteriile clinice uzuale sînt necesare, de asemenea, și pentru diferențierea cirozelor compensate și decompensate.

SEMNIFICAȚIA DIAGNOSTICĂ A RAPORTULUI GOTS/GPTS

Valorile GOTS depășesc, în general, în serul normal, pe cele ale GPTS, astfel încît raportul lor este supraunitar. După cum au arătat pentru prima oară De Ritis și colab. (569, 571, 572), raportul acesta (= „raportul de Ritis”) scade în hepatitele acute sub cifra 1. În alte afecțiuni hepatice și în special în cele cronice, valorile sale depășesc, de obicei, unitatea. În bolile acute ale ficatului, crește mai mult activitatea GPTS, iar în formele cronice mai mult aceea a GOTS.

Observațiile lui de Ritis au fost confirmate de numeroși autori (printre alții: 59, 72, 121, 298, 361, 626, 634, 661, 762, 778); s-a arătat însă, de către alții, că valoarea acestui indice nu scade în toate cazurile de hepatită acută (31, 59, 72, 298, 391, 393, 410, 415, 420, 626, 634, 738).

În cazuistica noastră am observat, la 120 din 159 de hepatici, valori mai ridicate ale GPTS decît ale GOTS, după cel puțin 4—5 determinări ale transaminazelor, efectuate în primele 2 săptămîni ale bolii (tabelul VIII). Majoritatea acestor cazuri cu raport GOTS/GPTS scăzut intră în grupa I (hepatită infecțioasă necomplicată), în timp ce grupa a II-a („cazuri cu hepatită de inoculare”) și grupa a III-a („hepatite cronic-recidivante”) dau un număr mai mic de cazuri; diferențele dintre distribuția procentuală a valorilor raportului transaminazic în grupele I și a II-a, ca și în grupele I și a III-a sînt statistic semnificative (metoda de sondaj, după V. Schilling) (cit. de 446).

Tabelul VIII

Comportarea raportului GOTS/GPTS la 159 de hepatite

Grupa de bolnavi	GOTS/GPTS <1	GOTS/GPTS >1	Total
Grupa I	88	4	92
Grupa a II-a	29	19	48
din care :			
după transfuzii de sînge	(3)	(9)	(12)
Grupa a III-a	9	10	19
Total	126	33	159

Atrage atenția în mod deosebit numărul mare al observațiilor cu raport transaminazic crescut ($GOTS > GPTS$), la bolnavi cu hepatită de inoculare (grupa a II-a). În aprecierea acestor rezultate, trebuie să se țină seama de faptul că o anamneză de inoculare pozitivă constituie numai o *indicație*, și nu o *dovadă* pentru existența unei hepatite serice. De aceea, sînt deosebit de interesanți, pentru încadrarea valorilor raportului transaminazic în diferite grupe de hepatită, bolnavii cărora li s-a efectuat, în perioada de incubație, o transfuzie de sînge (în aceste cazuri putem admite prezența unei hepatite de inoculare). După cum rezultă din tabelul IX, din 12 bolnavi care recunosc în anamneză prezența transfuziilor (= 6,7% din cazurile noastre de hepatită), numai 3 au prezentat un raport GOTS/GPTS scăzut. În unele din celelalte cazuri nu poate fi exclusă, cu certitudine, modificarea raportului transaminazic sub influența bolii de bază (de exemplu, o stază hepatică, în obs. 6 și 11), modificare similară cu cele atipice întîlnite în hepatita virotică. În obs. 4, 5, 8, 9 și 12 din tabelul IX nu există argumente pentru o leziune preexistentă a ficatului.

Pe baza acestor date se pare că activitatea serică a celor două transaminaze poate fi influențată, printr-un mecanism încă necunoscut, de către *calea* de propagare a infecției. Exacitatea acestei presupuneri va putea fi demonstrată de abia în momentul în care metodele virologice sau serologice vor permite încadrarea fiecărui bolnav într-una sau alta din cele două forme de hepatită. Este interesantă, din acest punct de vedere, observația lui Schön și Wüst (640), efectuată pe o grupă de bolnavi, în cadrul unei epidemii de hepatită dintr-o localitate rurală : scăderea raportului transaminazic se întîlnea cu

frecvență evident mai mare decât în cazuistica clinică, care cuprinde cu siguranță un număr de bolnavi cu hepatită de inoculare.

Tabelul IX

Cazuri de hepatită apărute după o transfuzie de sânge efectuată în timpul perioadelor de incubație

Nr. observației	Vârsta și sexul	Boala de bază	Intervalul între transfuzie și debutul icterului (săptămâni)	Durata icterului (săptămâni)
1	45 F	Boală Waldenström	8	4
2	38 M	Accident de circulație	9	9
3	61 M	Operație pentru neoplasm bronșic	6	4
4	19 M	Apendicită cu peritonită	8	10
5	32 M	Amputație de coapsă	8	9
6	46 F	Operație pentru stenoză pulmonară	6	10
7	71 M	Linfadenoză	22	6
8	42 M	Operație pentru cavitate restantă după empiem	10	13
9	23 F	Avort	22	9
10	51 F	Colită ulcerosă	20	11
11	43 M	Operație pentru stenoză mitrală	16	14
12	22 M	Splenectomie după accident	22	9

Obs. 1-3: GOTS/GPTS < 1; Obs. 4-12: GOTS/GPTS > 1

În circa 50% din formele cronic-recidivante de hepatită (grupa a III-a) întâlnite la bolnavii noștri se găsesc valori GOTS care depășesc pe cele GPTS. În ciroza hepatică, proporția cazurilor cu raportul GOTS/GPTS crescut este și mai mare (86%). Wróblewski (767) a arătat că valorile ridicate ale acestui raport se găsesc în special la hepaticii care evoluează cu o creștere a fracțiunilor globulinice. În cazuistica noastră (fig. 26), numărul bolnavilor cu raport transaminazic supra-unitar și hipergammaglobulinemie este net mai redus în hepatite, decât în ciroze; formele cu evoluție cronic-recidivantă au o situație intermediară. Acest paralelism al raportului GOTS/GPTS și al γ -globulinelor iese în evidență numai după despărțirea pe grupe a bolnavilor, neputând fi observat în cazurile izolate. Calcularea coeficienților de corelație nu a putut însă stabili o legătură între rezultatele celor două metode de investigație, nici în hepatite și nici în ciroze. Din acest punct de vedere, trebuie menționat faptul că ridicarea nivelului seric al apoproteinelor nu poate influența rezultatele electroforezei, în condițiile tehnice uzuale. Concentrația proteinei enzimice este, de altfel, și în condiții patologice mult prea redusă în raport cu protei-

nemia totală. De exemplu, în ser apar numai circa 5 γ de apoenzimă MDH %ml (277, 282); concentrația majorității celorlalți fermenți este, probabil, încă și mai mică. Așadar, rezultatul electroforezei nu poate fi influențat chiar și de o modificare pronunțată a nivelului enzimelor serice.

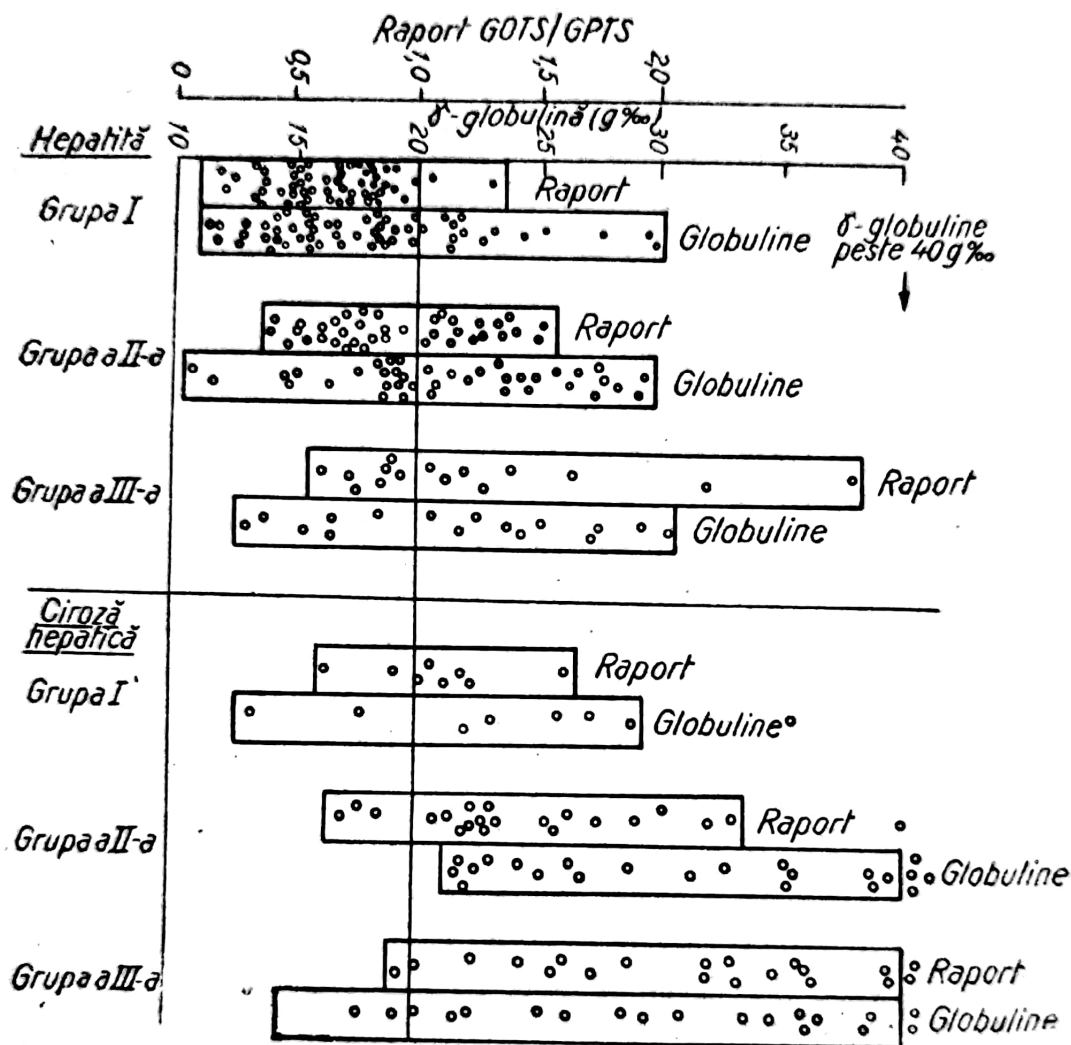


Fig. 26 — Coeficientul transaminazic (GOTS/GPTS) și γ -globulinemia maximă, la 107 hepatici și 49 de bolnavi cu ciroză hepatică (pentru clasificarea pe grupe — vezi p. 81).

Din datele menționate cu privire la comportarea raportului transaminazic în diferitele afecțiuni hepatice rezultă o serie de indicații diagnostice și prognostice. În cazurile în care raportul continuă a fi, la examene repetate, supraunitar, înseamnă că ne găsim, probabil, în prezența unui icter de inoculare sau a unui episod acut de hepatită cronic-recidivantă; în ambele situații trebuie să apreciem prognosticul

cu prudență și în orice caz trebuie să ne așteptăm la o evoluție mult mai îndelungată a icterului, decât la hepatiticii la care valoarea raportului este subunitară. În cazuistica noastră, durata medie a icterului din grupele I și a II-a (hepatită cu și fără posibilități de inoculare) a atins 8,2 săptămîni, la bolnavii cu raport transaminazic crescut, față de 4,5 săptămîni, în cazurile cu raport subunitar. Această diferență se menține pronunțată, chiar dacă luăm în considerare numai bolnavii din grupa a II-a, cu o evoluție medie de 5,8 săptămîni.

LEZIUNI HEPATOTOXICE

Intoxicațiile medicamentoase

În ultimii ani s-au descris, în repetate rînduri, leziuni toxice hepatice determinate de administrarea medicamentelor și evoluînd cel mai frecvent sub tabloul unui sindrom obstructiv intrahepatic (vezi literatura la 148, 327, 444). Tabloul sanguin biologic este caracterizat prin valori ridicate ale colesterolului și fosfatazei alcaline, în prezența unor teste de disproteinemie normale. La examenul histologic se observă depuneri de pigment biliar în hepatocitele centrolobulare, trombi biliari și o steatoză, cu absența, în cea mai mare măsură, a semnelor de inflamație.

Printre leziunile hepatotoxice stă pe prim plan *icterul clorpromazinic*; frecvența sa este apreciată la circa 1% din cazurile tratate cu acest medicament (148). Creșterea transaminazelor serice este net mai redusă la astfel de bolnavi, decât în hepatita acută. Valorile GOTS variază, în general, în observațiile publicate pînă în prezent, sub un nivel care depășește de 6—8 ori pe cel normal (120, 151, 172, 227, 272, 344, 445, 511, 648, 717). Activitatea GPTS crește, de obicei, ceva mai mult, pînă la valori de 12 ori peste limitele normale, cu coborîrea raportului transaminazic sub 1 (121, 272, 444, 661, 762, 795). Întreruperea medicamentului duce la normalizarea, de obicei rapidă, a acestor fermenți, precedînd, de regulă, revenirea bilirubinemiei și a fosfatazei alcaline. Waitzkin (717 a) a observat și forme anicterice de leziuni hepatice după tratamente prelungite cu clorpromazină, caracterizate, histologic, printr-o steatoză hepatică și biologic, printr-o creștere a GPTS

(pînă la de 2—3 ori valorile normale) și o eliminare întîrziată a BSP.

Cazurile de icter observate pînă în prezent după tratamente cu *metiltestosteron* (511, 605), *metilandrostenolon* și *fluoximesteron* (731), *acid nicotinic* (577), *clorpropamidă* (593), *carbutamidă* (309 a) și *tolbutamidă* (35) au evoluat, clinic, asemănător icterului clorpromazinic, cu o creștere de asemenea redusă a valorilor GOTS. Într-un caz de icter prin *noretandrolon* (647) s-au observat valori normale ale GOTS. Leziunile hepatotoxice determinate de aceste medicamente, nu au deci numai o asemănare morfologică cu formele colostatice ale hepatitei, ci prezintă și modificări similare, adică puțin importante, ale transaminazelor serice.

Valori transaminazice mult mai ridicate decît în icterul clorpromazinic au fost descrise la bolnavi tratați cu *iproniazidă* (325, 506, 533, 590, 798). Icterul iproniazidic constituie o complicație rară, dar foarte severă a acestui tratament. Pare și Sandler (506) au propus, de aceea, să se determine, în mod regulat, GOTS la toți acești bolnavi, oprind administrarea medicamentului de îndată ce se observă o creștere a fermentilor. În cazurile cu evoluție letală s-au observat valori GOTS care depășeau de 50 de ori nivelul normal (325, 533). Icterul iproniazidic este similar cu cel din hepatita epidemică, nu numai prin aspectele sale biologice, ci și, în mare măsură, prin tabloul morfologic (533). Se discută de aceea dacă nu cumva proprietățile hepatotoxice ale acestui medicament ar duce la activarea unei hepatite epidemice latente existentă la acești bolnavi (533, 682).

Molander a observat valori GOTS crescute, pînă la un nivel asemănător icterului prin *iproniazidă* (cu un maximum de 1170 u.i.), într-o hepatoză toxică prin *atofan* (465). Cifrele enzimatică înalte, în special ale LDHS, pe care le-am constatat la unii din bolnavii noștri cu intoxicații severe, determinate de alte medicamente sau toxine (vezi tabelul X), reprezintă însă consecința unei hemolize intravasculare și mai puțin expresia unei afectări hepatice. O leziune hepatocelulară ușoară, evoluînd de obicei anicteric, stă, probabil, și la baza creșterii transaminazelor serice după medicamente cu *pirazinamidă* (473, 773), *azaserina* (448) și *salicilații* (157, 438). Valorile maxime de activitate enzimatică depășesc în aceste cazuri doar rareori triplul normalului.

Cauza creșterii nivelului fermentilor serici, observată la circa 50% din intoxicațiile *barbiturice*, pare a fi, după Hed și colab. (174, 261), o leziune musculară, întrucît cresc în special GOTS și aldolaza, în timp ce GPTS și LDHS rămîn, de obicei, în limite normale. În unele cazuri, s-a putut constata o ridicare a activității enzimatică serice și după administrare de *opiacee*. Aceste modificări nu durează însă, de obicei, mai mult de cîteva ore (56, 193, 311, 476, 512), fiind foarte mici

și inconstante; nu trebuie de aceea să ne așteptăm la tulburarea diagnosticului enzimologic la bolnavi care au primit, de exemplu, derivați de morfină pentru un infarct miocardic.

Cercetări mai recente (426 a) au făcut puțin probabilă creșterea valorilor transaminazice după un tratament cu *anticoagulante*, comunicată anterior în unele cazuri (201, 780).

Intoxicația alcoolică

Alcoolicii cronici prezintă, uneori, valori crescute ale transaminazelor (38, 260, 410). După intoxicația alcoolică acută, se observă însă, la majoritatea bolnavilor, o creștere netă a activității enzimaticе, pînă la un maximum depășind de 10 ori valorile normale (38, 260, 410, 429, 497 a); există chiar o oarecare relație între cantitatea de alcool ingerată, respectiv nivelul sanguin al toxicului, și mărimea nivelului GOTS (38, 497 a). Valori foarte ridicate ale acestui ferment au fost comunicate în cazuri de *delirium tremens* (8). Creșterea, observată uneori la alcoolicii cronici, a LDH și 1,6-difosfofructaldolazei serice a fost interpretată de Hed și colab. (260 a) drept un indiciu al afectării musculaturii scheletice, manifestată clinic prin mialgii și sensibilitate crescută la presiune.

Valoarea raportului GOTS/GPTS este aproape constant supraunitară în intoxicația alcoolică acută, spre deosebire de hepatită (8, 260, 410). O deplasare asemănătoare a acestui raport a putut fi evidențiată, experimental, și la nivelul țesutului hepatic (268). Activitatea GPT hepaticе scade la șobolani, în 8 săptămîni, dacă li se administrează animalelor, drept unică băutură, o soluție de alcool etilic 20 %; GOT hepatică nu se modifică.

Creșterea valorilor transaminazice după intoxicații alcoolice se observă numai la bolnavii cronici, nu și la persoanele sănătoase, cu condiții experimentale și alcoolemii asemănătoare (38, 497 a). Este probabil că acțiunea hepatotoxică acută, relativ redusă, a alcoolului determină o eliberare crescută a fermentilor în plasmă, numai cînd ficatul este în prealabil lezat. Sensibilitatea deosebită a determinărilor enzimologice în evidențierea toxicității alcoolului este subliniată și de observația că proba de încărcare cu alcool influențează numai nivelul transaminazelor, în timp ce bilirubinemia, reacția timol și electroforeza nu prezintă deviații de la normal (38).

Intoxicația cu tetraclorură de carbon

Bruns a comunicat, în 1955, creșterea puternică, după injectare intraperitoneală de tetraclorură de carbon, a activității serice a 1,6-difosfofructaldolazei și a fosfohexozoizomerazei la șoarece (103); toxicul a fost folosit de atunci, în repetate rânduri, pentru cercetarea comportării fermentilor serici în leziuni hepatice experimentale.

După administrarea de tetraclorură de carbon s-a observat, la diferite specii de animale, o creștere bruscă a GOTS, pînă la valori care depășesc câteodată de 100 de ori limitele normale (184, 410, 431 a, 472, 549, 641, 773), nivelul maxim al fermentului fiind aproape proporțional cu cantitatea de toxic administrată (70, 466). Valorile activității GPTS sînt uneori mai ridicate (36, 184, 431 a, 549), alteori mai joase (410, 472) decît cele GOTS; cifrele cele mai înalte se găsesc, de obicei, în zilele a 2-a—a 3-a de la intoxicație. Curbele valorilor serice ale LDH (410, 641), ale aldolazei (103, 641), ale ornitincarbamiltransferazei (36, 472, 549), izocitricodehidrogenazei (758) și ale xantinoxidazei (70) au evoluat, în mare măsură, paralele curbei transaminazice. Creșterea activității serice a acestor din urmă fermenti este însă, de obicei, mai puțin pronunțată decît în cazul GOTS și GPTS.

În observațiile clinice de care dispunem pînă în prezent, s-au descris valori deosebit de înalte ale transaminazelor serice. În cele 2 cazuri prezentate de Molander și colab. (466) maximum activității GOTS a atins — în ziua a 3-a după intoxicația cu tetraclorură de carbon — 13 400, respectiv 5 930 u.i. În aceleași limite se încadrează și cifrele cazului publicat de Baier (31): GOTS, 10 100 u.i.; GPTS, 2 810 u.i. Lindner (413, 415) a observat valori ale GOTS de 1 920 u.i. după inhalarea toxicului. Cazurile comunicate de Kreutz (371) și Dawborn (140) au prezentat niveluri GOTS de 1 780, respectiv 1 020 u.i. O creștere a aldolazei serice pînă la de 40 de ori valoarea normală, în primele 48 de ore după o intoxicație cu tetraclorură de carbon, a fost notată de către Petersen (512). În cele ce urmează, vom prezenta datele clinice rezumative ale unei observații personale:

Obs. 21 (fig. 27). — Este vorba de un bolnav, în vîrstă de 30 de ani, care a ingerat, din eroare, aproximativ 8 ml tetraclorură de carbon; după o oră, prezintă vărsături, iar în ziua următoare diaree. La circa 40 de ore de la intoxicație apare icterul, care deter-

mină internarea în staționar. Primul examen enzimologic este efectuat într-a treia zi a bolii, 2 zile mai târziu, bolnavul intră în precomă. Sub tratament cu prednison, prezintă o ameliorare lentă a stării generale, cu toată intensificarea progresivă a icterului. Dimensiunile ficatului cresc, acesta depășind cu un lat de palmă rebordul costal, în

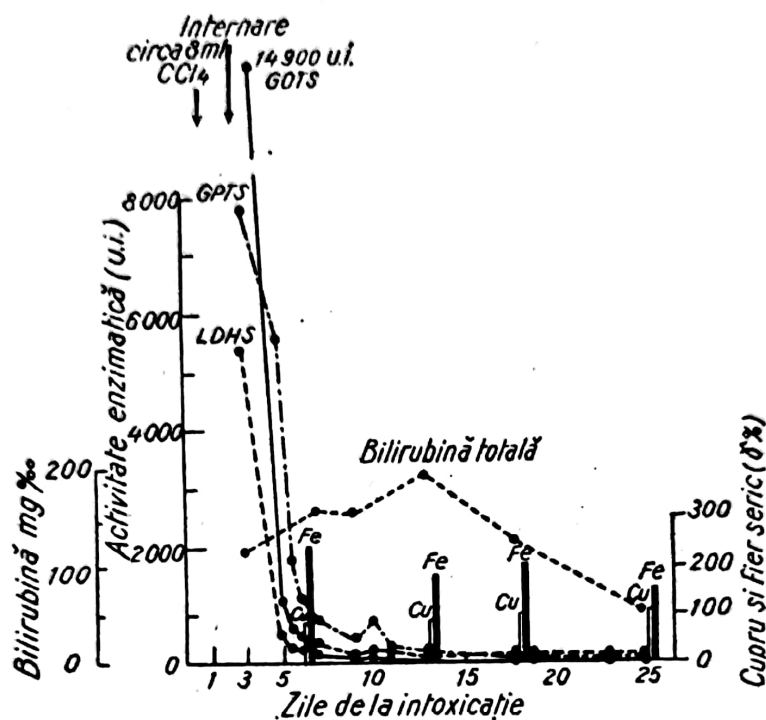


Fig. 27. — Valorile activității enzimatică serice, bilirubinemia, cuprul seric și sideremia, într-o intoxicație cu tetraclorură de carbon.

săptămîna a 3-a a bolii. În primele zile se observă o hematurie discretă, cu un azot restant pînă la 0,42 g‰ și fără modificări electroforetice. La 4 săptămîni de la intoxicație, valorile enzimatică din ser se află la limita superioară a normalului, iar 3 săptămîni mai târziu ficatul este de abia palpabil.

Laparoscopia efectuată la 9 săptămîni de la debutul bolii arată o colorație variabilă a ficatului: în dreapta brună-roșcată, în stînga gălbuie-brună-palidă; examenul de aproape pune în evidență depresiuni neregulat limitate, pînă la dimensiunile unui bob de mazăre. Aspect histopatologic (prof. Langer, Institutul de anatomie patologică al Academiei de medicină din Düsseldorf): leziuni hepatocelulare diseminate, în focare, cu necroze de mici dimensiuni, cicatrizare recentă și aspecte de resorbție.

La externare (2½ luni de la intoxicație), bolnavul are o stare generală foarte bună și nu prezintă alte tulburări, cu excepția unei discrete hiperbilirubinemii (11 mg‰). După 6 luni, examenul clinic și biochimic al bolnavului dă relații normale; laparoscopia efectuată în acest moment, nu mai prezintă modificări macroscopice deosebite, cu

exceptia unor porțiuni fine de scleroză cicatriceală, iar microscopic se observă depozite lipofuscine bogate și zone cicatriceale cu un număr mare de nucleu.

Valorile transaminazelor, determinate în ziua a 3-a de la intoxicație, sînt situate de 400 de ori (GPTS), respectiv de 880 de ori (GOTS) deasupra limitelor normale, fiind deci de circa 10 ori mai ridicate decît valorile maxime, pe care le-am observat în hepatita epidemică (aproximativ 150 u.i.). Este cunoscut din cercetările experimentale că, după o intoxicație cu tetraclorură de carbon, GPTS atinge activitatea maximă cu aproximativ o zi mai tîrziu decît GOTS (184). În observațiile noastre clinice nu am prins deci probabil vîrfurile curbei de activitate a GPTS, întrucît în a 4-a zi a bolii nu s-au efectuat determinări enzimologice. În momentul laparoscopiei (adică la 9 săptămîni de la intoxicație), nu s-au mai constatat la bolnav valori crescute ale fermentilor serici, deși examenul histologic a evidențiat încă mici focare de necroză hepatică, incluse în zone de cicatrizare.

Observația aceasta arată, ca și datele obținute în fazele de vindecare a hepatitei și în leziunile cronice ale ficatului, valoarea deosebită a determinării transaminazelor în urmărirea evoluției fazei acute a bolii. În ceea ce privește însă întinderea și intensitatea proceselor proliferative și cicatriceale, precum și importanța pericolului trecerii într-un stadiu cronic, determinările enzimologice nu dau indicații utile.

BOLILE CĂILOR BILIARE

În afecțiunile căilor biliare, spre deosebire de hepatită, modificările activității serice a diferitelor enzime sînt relativ reduse. Experiența noastră concordă, din acest punct de vedere, cu datele din literatură (printre altele : 59, 306, 415, 428, 429, 482, 489, 605, 634, 661, 778). În fig. 28 sînt indicate valorile maxime ale activității serice a fermenților la 115 bolnavi cu afecțiuni benigne și maligne ale căilor biliare.

Formele cu evoluție benignă au fost clasificate în trei grupe : în *grupa I* s-au încadrat 14 bolnavi care prezentaseră una sau mai multe colici biliare severe, fără apariția icterului ; la cei 42 de bolnavi din *grupa a II-a* exista tabloul unei colecistite acute, cu creșterea netă a bilirubinemiei, normalizată însă după un tratament conservator, în timp ce la 22 de cazuri, aparținînd grupei a III-a, icterul a cedat de-abia după îndepărtarea chirurgicală a unui calcul coledocian.

În cazurile cu icter s-au observat valori medii ale transaminazelor ceva mai ridicate decît în grupa I, fără a atinge însă 160 u.i. (sau 350 u.i., pentru LDHS). Nu s-au constatat diferențe esențiale între nivelul de activitate a transaminazelor în cazurile maligne față de cele benigne, în timp ce valorile LDHS sînt ceva mai crescute la icterul prin obstrucție de natură malignă ; o activitate normală a acestui din urmă ferment nu exclude, însă, natura malignă a unei colostaze.

În sindromul obstructiv extrahepatic, determinarea raportului transaminazic nu are o valoare diagnostică deosebită. În concordanță cu datele din literatură (59, 272, 634, 661, 762, 769), am observat la majoritatea bolnavilor noștri cu afecțiuni biliare de natură benignă activități GPTS mai ridicate, decît cele GOTS (în 57 din 78 de cazuri) ; în icterul obstructiv malign am întîlnit același fenomen în 20 din 37 de cazuri. Activitatea LDHS depășea la toți bolnavii cu afecțiuni ale

căilor biliare pe aceea a transaminazelor serice. Nu am găsit o corelație între nivelul enzimatic seric și bilirubinemie. La bolnavii cu icter pronunțat, în special de natură malignă, nivelul fermentilor serici era doar puțin crescut. Astfel, am obser-

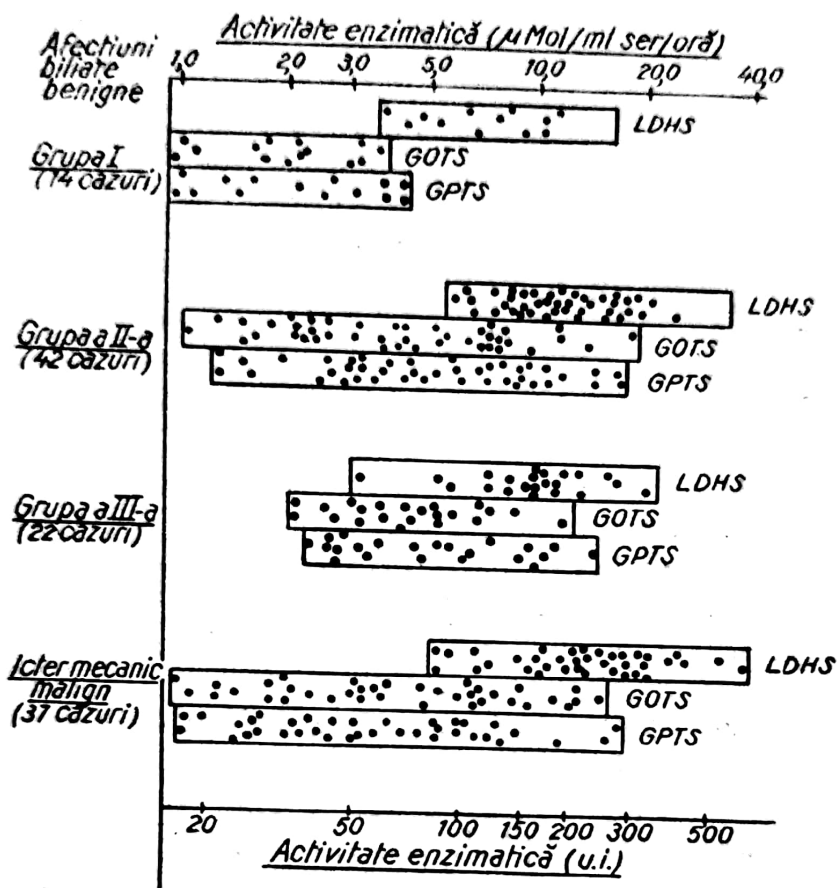


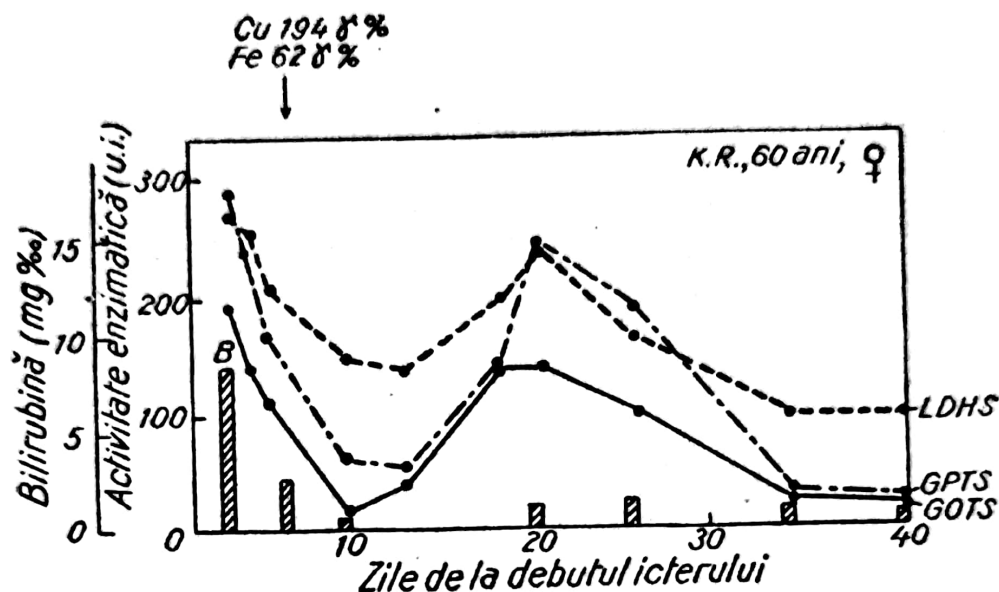
Fig. 28 — Valorile maxime ale activității enzimatice serice în afecțiuni biliare benigne (78 de cazuri) și maligne (37 de bolnavi).

Grupă I — colici biliare fără icter ; grupa a II-a — colecistite cu icter ; grupa a III-a — icter mecanic prin litiază coledociană.

vat la o bolnavă în vîrstă de 41 de ani, cu un icter sever determinat de un neoplasm al căilor biliare intrahepatice (bilirubinemie totală = 250 mg₁₀₀), o creștere a transaminazelor numai pînă la triplul valorilor normale, într-o perioadă de observație de 6 luni ; nivelul LDHS s-a menținut tot timpul în limite normale.

Observațiile din fig. 28, cu valori transaminazice net crescute, s-au caracterizat de obicei prin simptome clinice cu caracter acut. Curba și nivelul enzimatic evoluează în afecțiunile

biliare adesea paralel (59, 428, 429, 482). Fiecare reaccentuare a tulburărilor, adică fiecare recidivă clinică, se însoțește de o ridicare a nivelului fermentilor serici; observația de mai jos arată, în mod deosebit de pregnant, că tabloul clinic și curba enzimatică se suprapun într-o mare măsură în cadrul



Fosfataza alcalină (u. Huggins)	28,5	20,0	34,9	39,5	33,5	10,5
Reacția Takata (mg %)	80	70		100		90
Banda Weltmann (tubul)	6	4		5		7
Reacția cu cadmiu V.S.H.	Ø	Ø		Ø		Ø
Urobilinogen	44/73	20/40	25/50	21/51	8/25	7/15
Tulburări	Ø/Ø Ø/+	Ø/+	Ø/(+)	Ø/+		
	+++	ØØØ	+++	(+)	ØØØØ	Ø

Fig. 29. — Valorile activității enzimatice serice, rezultatele altor examene de laborator și evoluția tulburărilor subiective într-o colecistită acută.

acestor boli. Spre deosebire de hepatită, activitatea fosfatazei alcaline se comportă asemănător celorlalți fermenti serici (crește — *Nota trad.*); este drept însă că valorile fosfataze se normalizează de-abia la câteva săptămâni de la revenirea bilirubinei și transaminazelor, fapt observat și de noi în alte cazuri.

Obs. 22 (fig. 29). — Bolnava care face obiectul acestei observații, în vîrstă de 60 de ani, a prezentat cu 8 săptămîni în urmă, pentru prima oară, dureri în hipocondrul drept după ingestia de mîncăruri grase. Cu 8 zile înainte de internare au apărut colici violente, care s-au repetat în zilele următoare; după 5 zile, se instalează icterul.

Starea prezentă: icter moderat, sensibilitate la presiune și apăsare în zona colecistică, decolorarea scaunelor.

Evoluție: în ziua internării se repetă o colică puternică, după care tulburările încep să cedeze. 2 săptămâni mai târziu reapar înțepături în hipocondrul drept, care durează circa 4 zile, fără a ajunge la colici nete. Se începe un tratament cu Acromicină, care duce la retrocedarea fenomenelor. Bolnava este externată după 3 săptămâni, cu normalizarea tabloului chimic al sîngelui. O colecistografie efectuată în acest moment rămîne negativă.

În icterul obstructiv extrahepatic, fără semne de inflamație, nu întîlnim de obicei valori foarte crescute ale enzimelor serice, ca în colecistitele sau colangitele cu evoluție supra-acută. În timp ce în cazurile cu accese dureroase violente, febră mare și leucocitoză se observă, de obicei, numai o creștere de scurtă durată a activității transaminazelor (depășind de maximum 25 de ori limitele normale), în obstrucția totală sau parțială, chiar cu icter intens, transaminazele nu depășesc de 10 ori valorile normale și rămîn constante, chiar timp de mai multe săptămîni, dacă nu apar modificări mai pronunțate în evoluția bolii. După îndepărtarea chirurgicală a obstacolului, valorile revin de obicei la normal în aproximativ 2 săptămîni (434 a).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ICTERELOR



Activitatea serică a *transaminazelor* este crescută atât în icterul parenchimos, cât și în cel obstructiv extrahepatic. Întrucât nivelul seric al acestor fermenti se suprapune numai rareori, în majoritatea cazurilor, în cele 2 tipuri de icter, rezultatul determinărilor transaminazice dă indicații diagnostice utile pentru diferențierea hepatitei de icterul mecanic.

În hepatita acută se întâlnesc, de obicei, valori foarte crescute ale transaminazelor serice; în afecțiunile căilor biliare, cifrele depășesc numai rareori de 10 ori limitele normale. După cum reiese din cercetările noastre (fig. 14 și 28), zona de suprapunere a valorilor enzimatiche din hepatită și icterul mecanic este cea mai redusă în cazul GPTS (vezi fig. 30, p. 101). Numai la 14 din cei 180 de hepatici examinați s-au observat valori de activitate maximă a GPTS situate sub 170 u.i.; dimpotrivă, la 13 din 107 bolnavi cu sindrom obstructiv extrahepatic cifrele depășeau 170 u.i. Literatura indică drept zonă de suprapunere a curbelor transaminazice în hepatită și icter mecanic limitele de 100—200 u.i. (59, 92 a, 400, 415, 518, 568, 634, 661, 729, 753, 762). Valoarea de 170 u.i., a cărei utilizare duce, după experiența noastră, la cele mai puține erori în diagnosticul diferențial al icterelor, se situează aproximativ la mijlocul zonei de activitate mai sus amintite.

Dificultăți de diagnostic diferențial am avut numai la 4 din 14 bolnavi de hepatită, care au făcut tratament spitalicesc; la aceștia valorile GPTS au rămas în timpul internării sub limita de 170 u.i.; evoluția hepatitei s-a caracterizat în aceste cazuri printr-o colostază pronunțată (vezi, p. 73). La ceilalți 9 hepatici cu valorile GPTS sub 170 u.i., boala a evoluat foarte ușor sau trecător în unele cazuri, iar în altele internarea s-a făcut de-abia în faza de declin a afecțiunii.

Datorită fidelității sale mai mari, determinarea GPTS este superioară dozării GOTS, pentru diagnosticul diferențial al icterelor. Numărul hepatiticilor noștri, la care activitatea GOTS nu a depășit limita de 170 u.i., se ridică la 33 (fig. 30), față de 14, pentru GPTS. Din diferite motive, discutate în capitolele anterioare, nu credem totuși că este bine să se evite determinarea GOTS în diagnosticul și examenele de control ale bolnavilor icterici.

Relațiile dintre tabloul clinic și nivelul activității enzimactice sînt mai strînse în cazul GOTS decît al GPTS. În formele cu evoluție severă, valorile GOTS sînt de obicei net mai ridicate decît în hepatitele de scurtă durată, observîndu-se o bună corelație între cifrele GOTS și intensitatea icterului. Un nivel GPTS înalt se întîlnește însă, nu rareori, și în cazuri mai ușoare, cu icter puțin pronunțat. Determinarea paralelă a ambelor transaminaze oferă, în afară de aceasta, și anumite indicii epidemiologice și prognostice; un raport transaminazic (GOTS/GPTS) ridicat pledează pentru prezența unei hepatite de inoculare sau a unui episod acut în cadrul unei hepatite cronice, evoluția bolii fiind în astfel de cazuri de obicei severă și îndelungată.

Este indiscutabil că rezultatele mai concludente, obținute prin determinarea transaminazelor, în diagnosticul diferențial al icterelor se bazează, în parte, pe componența cazuisticii noastre. Bolnavii de hepatită cuprinși în acest studiu au fost internați predominant în prima zi de debut al icterului, iar proporția de forme colostatice a fost relativ redusă. Cînd în cadrul unei epidemii de hepatită apar mai frecvent aceste din urmă forme, trebuie să ne așteptăm la un număr mai ridicat de valori enzimactice puțin crescute, inutilizabile din punctul de vedere al diagnosticului diferențial, fapt constatat de Dubin și colab. (164). În cazurile în care determinările enzimologice se pot efectua de-abia la 3 sau mai multe săptămîni de la debutul unui icter, apar mult mai rar dificultăți diagnostice. Cînd este vorba de cazuri severe, cu icter încă intens, valorile GPTS depășesc de obicei chiar în acest stadiu tardiv de 20 de ori limitele normale, încadrîndu-se deci în zona caracteristică hepatitei. Dacă însă boala a ajuns deja în stadiul de declin, în care transaminazele se apropie de valorile normale, aprecierea izolată a constatărilor enzimologice poate duce la confuzii cu un icter mecanic extrahepatic; evoluția clinică ulterioară clarifică însă, de obicei, rapid situația. În astfel de cazuri, nu se mai pune de obicei problema necesității unei intervenții chirurgicale.

Importanța determinării transaminazelor pentru delimitarea icterului hepatocelular de cel extrahepatic este cel puțin tot atît de mare ca și a celorlalte metode biologice, utile în astfel de situații. La majoritatea bolnavilor noștri am deter-

minat, paralel cu activitatea fermentilor serici, și raportul sideremie/cupremie, ca și activitatea fosfatazei serice alcaline; rezultatele sînt prezentate în fig. 30. În hepatită se observă o creștere progresivă a valorilor acestui raport, datorită hipersideremiei,

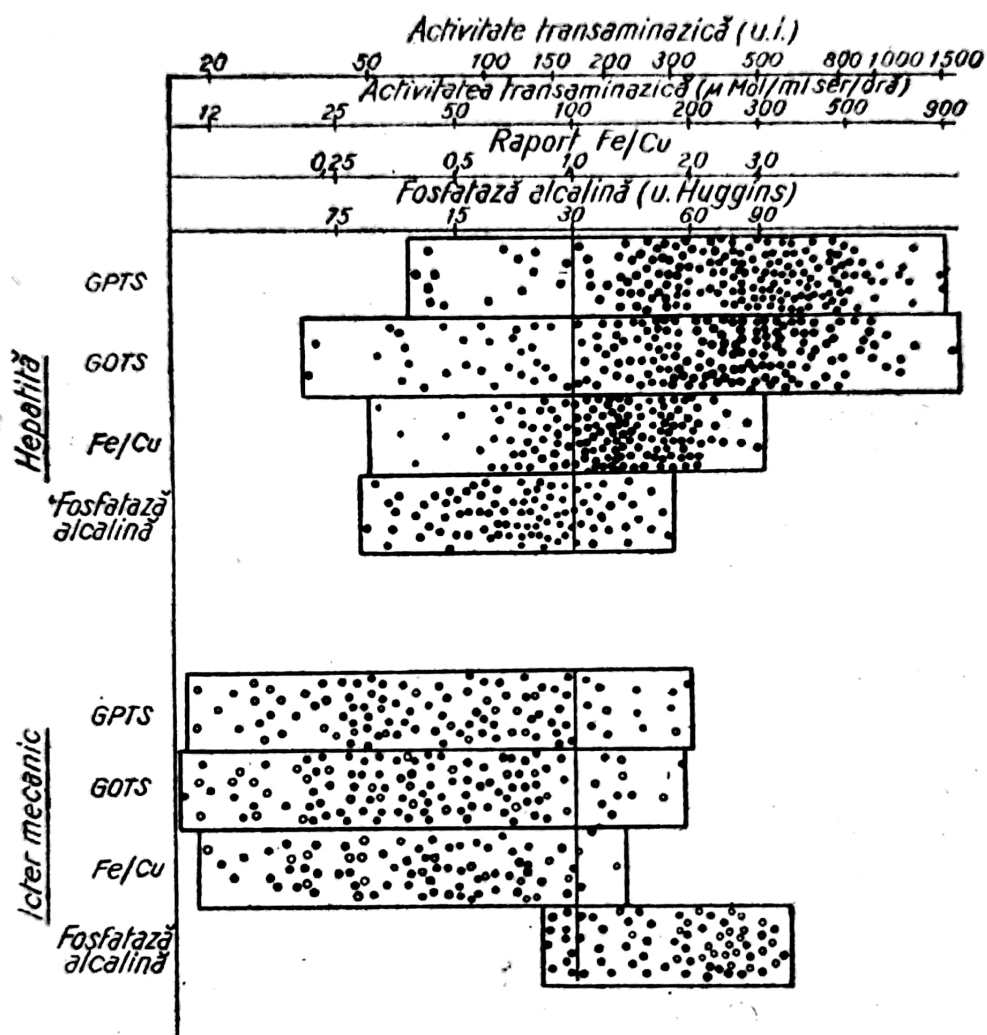


Fig. 30. — Valorile maxime ale activității serice a transaminazelor și fosfatazei alcaline (normal 14,0 u.H.) și raportul Fe/Cu în hepatită și icterul mecanic.
cercuri albe = bolnavi cu icter mecanic de natură malignă.

în timp ce în icterul mecanic urcă mai mult valorile cuprului seric, raportul devenind mai mic. În cazuistica noastră am observat la 74,2% din hepatitici un raport $Fe/Cu > 1$, în timp ce 96,2% din bolnavii cu obstrucție extrahepatică prezentau valori sub 1. Această situație corespunde cu datele publicate de Lange (388), pe un material clinic de dimensiuni asemănătoare (78,5%, respectiv 98%).

În ceea ce privește determinarea GPTS, rezultatele prezentate în fig. 30 indică, luând drept valoare-limită cifra de 170 u.i., următoarea distribuție procentuală a cazurilor: la 92,2% din hepatiticii cercetați, activitatea GPTS depășea 170 u.i., în timp ce la 88,1% din bolnavii cu icter mecanic extrahepatic cifrele se situau sub această limită. Din punctul de vedere al fidelității, dozarea GPTS este deci deosebită în mod esențial de valoarea raportului Fe/Cu . Cum însă dificultățile tehnice și cantitățile de ser necesare sînt mai mici la examenul enzimologic, decît la dozarea metalelor grele, preferăm în diagnosticul diferențial al icterelor determinarea transaminazelor.

Mărimea raportului Fe/Cu este modificată relativ frecvent în hepatita de inoculare prin prezența bolii de bază sau a unei afecțiuni însoțitoare, ajungîndu-se astfel la indicații eronate; în aceleași condiții, curba activității transaminazice este afectată doar într-o proporție foarte redusă sau chiar nulă. Acest fenomen este valabil și pentru hepatitele care evoluează în timpul unei sarcini sau după naștere (vezi obs. 12, p. 66).

Determinarea activității transaminazelor este mai indicată și pentru examenele de control, întrucît valorile acestor fermenți sînt adesea mult mai sensibile și indică, mai rapid, o modificare a evoluției clinice; un nivel ridicat al transaminazelor se întâlnește în hepatită, în mod constant, încă din stadiul preicteric, în timp ce sideremia rămîne adesea normală în prima săptămînă de la debutul icterului, fapt observat de noi, care corespunde, de altfel, cu datele altor autori (337, 568). Vîrfurile curbei fierului seric este atins între a 12-a—a 31-a zi a bolii (670), succedînd deci, în cele mai multe cazuri, în mod net, apogeului activității transaminazice. La bolnavii care se internează de abia în fazele mai tardive ale bolii, sideremia ne oferă indicații valoroase, deoarece tulburările metabolismului acestui metal persistă, nu rareori, după revenirea la normal a curbei fermentilor (568); putem astfel asigura diagnosticul unei hepatite, într-un moment în care valorile enzimatiche sînt deja normale.

Hepatitele care evoluează sub aspectul unui sindrom obstructiv intrahepatic, nu pot fi diferențiate, în mod cert, de icterul mecanic extrahepatic prin dozarea transaminazelor sau prin determinarea raportului Fe/Cu . În cazurile observate de noi, raportul era subunitar, fapt concordant cu datele lui Hutterer (309). Nu am obținut rezultate mai bune în diagnosticul formelor colostatice nici cu ajutorul determinării paralele a activității GOTS și a sideremiei, recomandată de Goldstein (227); acest autor menționează că suma cifrei GOTS (notată în u.W.) și a sideremiei (în $\gamma\%$ ml) ajunge în sindromul obstructiv, intrahepatic peste 400, valoare pe care nu o atinge în icterul mecanic extrahepatic. În 4 din cele 6 cazuri perso-

nale cu sindrom obstructiv intrahepatic, am obținut, cu ajutorul acestei metode, valori între 300 și 375, caracteristice, după Goldstein, afecțiunilor biliare obstructive! Broicher și colab. (92 a) comunică aceleași rezultate negative, prin aplicarea metodei Goldstein la 7 bolnavi cu forme colostatice.

Dificultățile de diagnostic diferențial, deja menționate, care apar în sindromul obstructiv intrahepatic, nu pot fi rezolvate aparent nici prin efectuarea concomitentă a mai multor metode de examinare clinică-biologică. Dată fiind concordanța strânsă a modificărilor morfologice, și fiziopatologice în aceste două forme de sindrom obstructiv, pare probabil ca delimitarea lor prin examene chimice ale sîngelui să se izbească de obstacole, care nu vor putea fi învinse cu ajutorul nici uneia din aceste metode. În astfel de cazuri, trebuie folosite, cu deosebită atenție, *datele anamnestice și constatările clinice*. Pentru natura extrahepatică a sindromului obstructiv pledează în special leucocitoza, durerile pronunțate și, mai ales, hepatomegalia, care corespunde, oarecum, intensității icterului, în timp ce în colostaza intrahepatică ficatul are dimensiuni normale sau este doar puțin mărit, cu margine nemodificată; există deci în acest din urmă caz o disociere între intensitatea hiperbilirubinemiei și volumul redus al hepatomegaliei (115, 649 a).

În literatură există, pînă în prezent, numai date izolate cu privire la studii comparative între determinări de transaminaze și fier în afecțiunile hepatice și biliare (138, 227, 535, 568, 643). Aceste lucrări indică, în mod concordant, valoarea deosebită a determinărilor enzimologice pentru diagnostic și examene de control.

Precizia și fidelitatea metodelor enzimologice în diagnosticul diferențial al icterelor ar putea fi crescute, după cum au arătat diferite grupe de cercetători (printre alții: 321, 391, 400, 445, 767), prin determinarea activității fosfatazei serice *alcaline*. Valori ridicate ale fosfatazei, în prezența unei activități transaminazice reduse, sînt caracteristice pentru un icter mecanic, în timp ce în hepatita acută se observă, dimpotrivă, o creștere importantă a transaminazelor și mult mai modestă a fosfatazelor. Aprecierea clinică a acestor examene poate fi simplificată, dacă se exprimă rezultatul determinărilor enzimatice sub forma unui „raport GPTS/fosfatază alcalină” (391, 400, 445). Valori ridicate ale acestui raport pledează pentru

o hepatită, cele scăzute indicînd mai degrabă un icter mecanic. Ni se pare fără sens să notăm aici, cifric, aceste rezultate, întrucît valoarea numerică a raportului depinde de metodele și unitățile în care se determină și se exprimă activitatea enzimatică.

Dacă determinarea fosfatazei este utilizată în icter drept unic criteriu diagnostic, rezultatele apar mai puțin precise, decît cele obținute prin dozarea transaminazelor sau a raportului Fe/Cu. Rezultatele cercetărilor noastre sînt prezentate în fig. 30; ele corespund, în mare măsură, datelor din literatură (656). Zona în care se suprapun valorile activității fosfataze din hepatite și din icterul mecanic se întinde între 25 și 55 u.H. (valori normale sub 14). În această zonă, dubioasă din punct de vedere diferențial-diagnostic, s-a situat nivelul maxim al activității fosfataze la 47% din bolnavii noștri cu icter. Pentru un icter mecanic pledează, univoc, doar cifre peste 55 u.H., în timp ce valorile sub 25 u.H. nu exclud, în cea mai mare măsură, un sindrom obstructiv extrahepatic.

Determinarea LDHS poate fi utilă în diagnosticul diferențial al icterului, numai cînd rezultatele se apreciază în raport cu nivelul transaminazelor. Cînd acestea din urmă pledează pentru un icter mecanic, o cifră LDHS de peste 350 u.i. ridică suspiciunea naturii maligne a obstacolului; valori LDHS normale sau ușor crescute nu exclud însă un icter mecanic de natură malignă (fig. 28). Un tablou enzimatic asemănător icterului mecanic malign (LDHS ridicată, transaminaze ușor crescute) se întîlnește și în afecțiunile hepatice maligne, primitive sau secundare. Determinarea relativ ușoară, cu ajutorul metodelor optice, a concentrației acidului piruvic, ne oferă în astfel de cazuri o posibilitate diagnostică suplimentară, întrucît piruvații sînt net mai crescuți în procesele maligne, decît în bolile benigne ale ficatului (298, 393).

În icterul obstructiv extrahepatic sau într-un episod necrotic acut dintr-o ciroză hepatică, nu apar deosebiri enzimo-logice utile pentru diferențierea acestor două situații. Uneori, se poate obține o primă indicație prin determinarea raportului GOTS/GPTS, care se situează în ciroză, de obicei, peste 1, în timp ce în majoritatea cazurilor de icter extrahepatic este subunitar. O certitudine diagnostică se poate obține, totuși, de regulă, prin combinarea determinării transaminazelor cu electroforeza proteinelor serice. O creștere relativ redusă a activității transaminazice, caracteristică de altfel și icterului mecanic extrahepatic, se întîlnește predominant în formele severe ale cirozei, în care disproteinemia pronunțată permite însă stabilirea unui diagnostic. Invers, în fazele incipiente ale cirozei hepatice, în care tulburările metabolismului protidic nu sînt încă foarte evidente, valorile transaminazelor cresc net în cazul

unui episod acut, excluzând astfel posibilitatea unei confuzii cu sindromul obstructiv.

Nu putem stabili, pe baza datelor care ne stau la dispoziție pînă în prezent, dacă se pot obține rezultate superioare în diferențierea variatelor forme de icter, prin determinarea altor fermenti cu activitate serică, decît a transaminazelor (vezi tabelul V).

Este de reținut din acest punct de vedere indicația lui E. Schmidt și F. W. Schmidt (623 b), conform căreia activitatea serică a *glutamodehidrogenazei* crește în mod evident, atît în icterul mecanic, cît și în hepatită. Determinarea izolată a acestui ferment nu dă însă rezultate utile pentru diagnostic; efectuată în paralel cu transaminazele, exprimă, sub forma raportului transaminaze/glutamodehidrogenază, deosebiri utilizabile în diagnosticul diverselor forme de icter. Raportul crește mult în hepatită, valorile sale reduse pledînd pentru un icter mecanic. După constatările lui E. Schmidt și F. W. Schmidt, nivelul valorilor glutamodehidrogenazei constituie un indicator pentru întinderea necrozelor celulare, în timp ce creșterea transaminazelor serice depinde de intensitatea leziunilor celulare difuze, exprimate morfologic prin colorabilitatea diferită și degenerescența vacuolară a citoplasmei, precum și prin variațiile dimensionale ale nucleilor și celulelor.

Delimitarea unui icter hemolitic, la care valorile LDHS cresc în mod variabil (vezi p. 125), în timp ce transaminazele rămîn normale, de o hiperbilirubinemie determinată de o tulburare funcțională hepatică este adesea ușor de făcut. Cînd, totuși, diagnosticul nu poate fi clarificat cu ajutorul mijloacelor obișnuite, putem obține indicații utile prin diferențierea electroforetică a LDHS (vezi p. 146). Maximul activității acestui ferment se situează, în cazul proceselor hemolitice, la nivelul fracțiunilor cu migrație rapidă, în timp ce hiperbilirubinemile hepatogene prezintă o creștere a fracțiunii, cu mobilitate electroforetică minimă (755).

În hiperbilirubinemii constituționale și posthepatitice se observă valori normale ale activității fermentilor serici (31, 709, 755). În țesutul hepatic propriu-zis, hiperbilirubinemia posthepatitică duce la creșterea a numeroși fermenti (328, 629), interpretată de Schmidt și colab. drept indiciul unei capacități funcționale fiziologice mărite a celulei hepatice (629). Structura enzimatică a ficatului din acest sindrom se deosebește, în mod esențial, de aceea a hepatitei cronice, întrucît în procesele inflamatoare hepatice este scăzută activitatea mării majorități a fermentilor studiați pînă în prezent (627).

La un bolnav cu „icter cronic idiopatic“ (sindrom Dubin-Johnson) (163, 319), afecțiune care trebuie diferențiată de hiperbilirubinemia constituțională, am observat valori normale ale LDHS și transaminazelor¹.

Am vrea să mai menționăm, în încheiere, faptul că în afecțiunile hepatobiliare ale copilului și adolescentului se constată, în general,

¹ Aceste deosebiri sînt de altfel de așteptat, dată fiind patogenia sindroamelor respective: 1) deficit enzimatic al glicuronoconjugării bilirubinei, înăscut (în *bilirubinemia constituțională Meulengracht-Gilbert* și icterul *Crigler-Najjar* al nou-născutului) sau dobîndit (*hiperbilirubinemia posthepatitică*); 2) defect de secreție hepatocelulară a pigmentului (sindroamele *Dubin-Johnson*, *Rotor* și *Stranski*) (Nota trad.).

Diagnosticul diferențial al icterelor

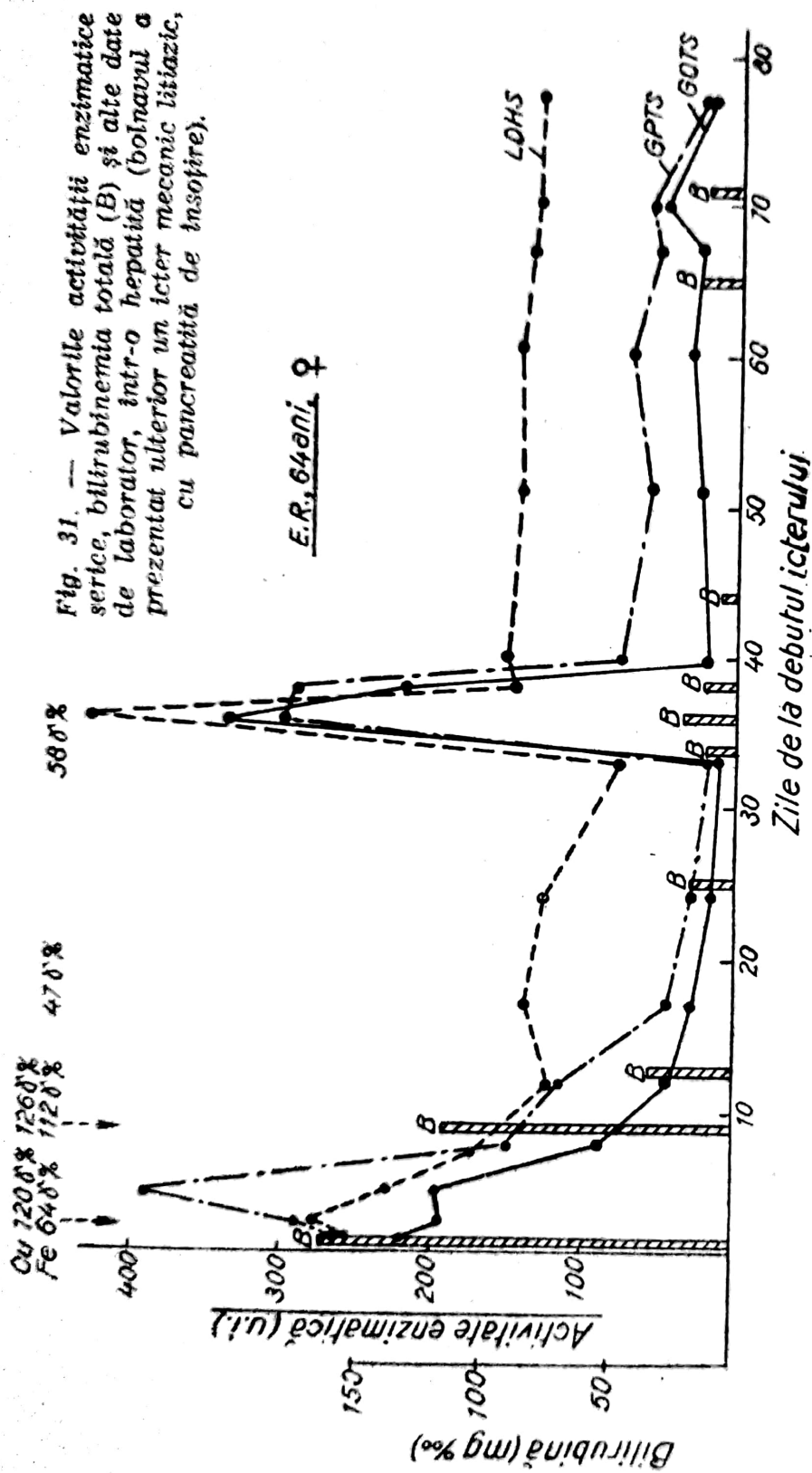
modificări ale activității fermentilor serici identice adultului, cu posibilități de diagnostic pozitiv și diferențial asemănătoare (141, 239, 429, 638, 687, 689). Pentru o apreciere corectă a rezultatelor cercetărilor efectuate la nou-născuți normali și imaturi trebuie ținut seama de faptul că valorile din primele săptămîni ale vieții depășesc de 3—5 ori cifrele normale ale adultului (363, 402, 631, 663, 664, 665, 735). O importanță deosebită pentru diagnosticul diferențial al icterelor primelor zile de viață prezintă, după cercetările lui Kove și colab. (362, 364, 365, 366), determinarea activității transaminazice. În icterul fiziologic al nou-născutului și în infecțiile biliare, valorile se situează în limite normale (GOTS, pînă la 60 u.i.; GPTS, pînă la 45 u.i.), în episoadele hemolitice severe observîndu-se activități GOTS pînă la 145 u.i. Valori între 145 și 380 u.i. pledează pentru un sindrom obstructiv extra- sau intrahepatic, în timp ce cifrele mai înalte caracterizează o hepatită epidemică.

PANCREATITA ACUTĂ

Tabloul enzymatic al pancreatitei acute se aseamănă, în mare măsură, cu modificările observate în afecțiunile acute ale căilor biliare. Creșterea activității transaminazice este relativ redusă, depășind rareori de 15 ori valorile normale (19, 119, 143, 194, 223, 244, 387, 489, 505, 530, 605, 723); în circa o treime din cazuri, după cum reiese din unele lucrări cu cazuistică mai bogată, activitatea fermentilor rămâne normală (194, 244, 530). Raportul GOTS/GPTS este de obicei subunitar, asemănător constatărilor din icterul mecanic (505, 530). În pancreatitele acute se observă doar relativ rar modificări ale activității serice a fermentilor glicolitici (530).

În concordanță cu experiența altor autori (194, 244, 530), am observat valori transaminazice net crescute numai în cazurile în care datele clinice-biologice indicau prezența concomitentă a unei afecțiuni biliare. În cazul de mai jos, de exemplu, pancreatita s-a instalat ca o complicație a unei hepatite în faza de declin.

Obs. 23 (fig. 31). — O bolnavă, în vîrstă de 34 de ani, prezintă, cu 3 săptămîni înaintea internării, inapetență, grețuri, vărsături, diaree și dureri articulare. După un acces stenocardic, este trimisă clinicii, cu suspiciunea unui infarct miocardic, care însă nu se confirmă. În ziua internării se constată un icter discret, rapid intensificat, o hepatomegalie (ficatul depășește cu 3 laturi de deget rebordul costal) și splina nepalpabilă. Anamneza și examenele biologice (transaminaze net ridicate, fosfatază alcalină moderat crescută, hipersideremie, plecînd de la valori inițial subnormale) corespundeau tabloului unei hepatite acute; electroforeza era normală. Un tratament conservator determină, mai întîi, o evoluție lipsită de complicații. După 5 săptămîni, bolnava prezintă, în urma unei abateri dietetice (în ziua de vizită), colici violente în abdomenul superior, tahicardie, stare de colaps, apărare musculară în hipocondrul drept. Temperatura crește pînă la 39°, iar leucocitele ating 17 500. Cu o restricție alimentară de mai multe zile, perfuzii și cură de antibiotice, episodul pancreatic cedează. Bolnava este reinternată 3 luni mai tîrziu, pentru o recidivă, și transferată,



Fosfataza alcalină (u. Huggins)	28,5	16,4	43,0	36,5	19,2
Amilazemie	8	512	32	8	16
Amilazurie	32	1028	256	128	256
Reacţia Takata (mg %)	100	100	70	100	70
Banda Weltmann (tubul)	7	7	7	4	6
V.S.H.	20/42	23/57	50/103	43/70	
Urobilinogen	+	Ø	Ø	Ø	Ø
Leucocitoză	6400	9300	6800	10700	17200
				15400	12800
				9900	6400
					7800

după pregătirea preoperatorie, în Clinica de chirurgie a Academiei de medicină din Düsseldorf; cu ocazia intervenției, se găsește o litiază biliară cu calculi coledocieni.

Creșterea valorilor transaminazice nu este legată, nici în cazul pancreatitei acute, de intensitatea manifestărilor clinice sau de nivelul amilazei serice sau urinare. În necroza pancreatică acută, fără semnele unei participări biliare, s-au găsit, în câteva cazuri comunicate de Gülzow și Zastrow, numai modificări foarte discrete ale activității GOTS (244). Determinarea transaminazelor sau a altor enzime ale liniilor metabolice principale nu are deci valoare pentru diagnosticul pancreatitei, examenul activității amilazice rămânând, ca și pînă acum, indispensabil. Delimitarea diagnostică dintre pancreatită și infarct miocardic poate fi însă ușurată prin dozarea activității LDHS și a transaminazelor, întrucît raportul GOTS/GPTS scade în pancreatită, paralel cu o creștere moderată a LDHS, în timp ce pentru un infarct miocardic sînt caracteristice valori ridicate ale LDHS și GOTS, în prezența unor cifre GPTS normale sau doar ușor crescute. Este drept că în câteva cazuri am putut constata și o ridicare, de scurtă durată, a nivelului LDHS pînă la 1 100 u.i.

Modificările mai sus descrise ale activității serice a enzimelor lanțurilor metabolice principale în pancreatită trebuie atribuite, în mare măsură sau poate chiar exclusiv, unor leziuni hepatice secundare. Pentru această patogenie pledează: creșterea netă a activității serice a fermentilor (observată numai în cazurile cu participarea căilor biliare), inversarea raportului transaminazic (caracteristică pentru existența unei leziuni hepatice) și, în sfîrșit, concentrarea fermentilor respectivi în țesutul pancreatic, foarte redusă în comparație cu ficatul (147, 623).

BOLILE RENALE

Pînă în prezent, nu au fost efectuate încă cercetări mai extinse asupra comportării enzimelor serice în boli ale rinichiului. Pe baza rezultatelor deja publicate (342, 729, 737, 741), este însă puțin probabil că determinarea activității serice a fermentilor ar prezenta vreo utilitate în diagnosticul acestor afecțiuni. Creșterile LDHS se întîlnesc relativ frecvent ; 43 din cei 71 de nefropați, examinați din acest punct de vedere de West și Zimmerman (737), prezentau valori ușor crescute (pînă la dublul normalului), GOTS fiind ridicată numai în 6 cazuri. Nivelul valorilor LDHS era invers proporțional cu cel al concentrației serinelor.

Transaminazele și fermentii glicolitici nu se elimină din ser pe cale renală, după cum arată o serie de cercetări clinice și experimentale (vezi p. 166). Datorită acestui fapt nu se observă o corelație între nivelul activității LDHS sau GOTS și valorile azotului restant din bolile renale (729, 737). La bolnavii cu necroză tubulară acută, am găsit, de mai multe ori, valori normale sau doar ușor crescute ale transaminazelor și LDHS, cu toată prezența unei anurii de mai multe zile, cu azotemie pronunțată. La alți bolnavi cu anurie completă, internați în clinică pentru hemodializă extracorporeală, am întîlnit uneori, este drept, valori extrem de crescute ale activității enzimatice (tabelul X). Aceste modificări păreau însă să fi fost produse prin boala de bază a insuficienței renale acute și nu prin afectarea secundară a rinichilor.

Valori foarte mari ale LDHS, în prezența unui nivel GOTS numai ușor crescut, ar putea constitui, în anuria acută, un indiciu de hemoliză intravasculară. Constatarea unei creșteri a raportului LDHS/GOTS este, după cercetările lui Gerlach și colab. (216), de o valoare diagnostică deosebită pentru evidențierea unei hemolize în etiologia insuficienței renale acute (216), cînd lipsesc alte semne ale procesului hemolitic și cînd anuria împiedică decelarea în urină a hemoglobinei.

Urina normală nu prezintă o activitate LDH, GOT, GPT, MDH sau aldolazică apreciabilă. În bolile renale însoțite de proteinurie, fermentii pot apărea însă în urină (16, 120, 134,

282, 350, 393, 521, 584). Crockson (134) a arătat, în cercetări foarte amănunțite cu privire la problema excreției renale a LDHS, că apofermentul se elimină în aceste boli în mod asemănător celorlalte proteine serice. S-au constatat relații statistice semnificative, atât între nivelul activității urinare a LDH și importanța proteinuriei, cât și între *clearance*-ul LDH și al albuminei.

Pe baza datelor de care dispunem pînă în prezent, nu putem deci atribui o valoare diagnostică determinării enzimelor urinare.

282, 350, 393, 521, 584). Crockson (134) a arătat, în cercetări foarte amănunțite cu privire la problema excreției renale a LDHS, că apofermentul se elimină în aceste boli în mod asemănător celorlalte proteine serice. S-au constatat relații statistice semnificative, atât între nivelul activității urinare a LDH și importanța proteinuriei, cât și între *clearance*-ul LDH și al albuminei.

Pe baza datelor de care dispunem pînă în prezent, nu putem deci atribui o valoare diagnostică determinării enzimelor urinare.



Activitatea fermenților serici la bolnavii

Nr. crt.	Nume, vîrstă și sex	Valori enzimatică și data determinării				Valori ale azotului restant în ziua respectivă a bolii	
		Ziua bolii	LDHS	GOTS	GPTS	Ziua bolii	Azot restant (în g %/100)
1	E. Z., 22 de ani, feminin	3	4 290	129	86	10	2,28
		10	98	17	9	17	2,55
2	H. L., 18 ani, masculin	4	3 220	94	27	4	2,70
		5	2 260	36	24	8	3,13
		6	1 235	22	14		
		9	860	45	19		
3	W. P., 27 de ani, feminin	4	2 350	53	19	4	1,20
		8	537	34	15	15	2,27
4	W. B., 43 de ani, masculin	5	1 790	134	386	5	2,15
		10	592	45	64	16	2,97
5	H. M., 41 de ani, masculin	6	592	134	1 050	6	2,58
		8	373	28	260	10	4,76
		10	305	36	162		
6	T. H., 49 de ani, feminin	5	547	36	28	4	1,12
						6	2,06
7	E. Z., 40 de ani, feminin	10	404	9	12	10	3,22
8	W. S., 45 de ani, feminin	10	167	22	38	10	2,49
						13	2,91
9	K. H., 21 de ani, feminin	9	165	14	5	9	1,56
						11	2,07

* Cifrele de activitate enzimatică sînt exprimate în u.i. Pentru alte date clinice, vezi indicația 789.

Tabelul X

cu necroză tubulară acută *

Durata oliguriei (în zile)	Bolala de bază, respectiv cauza necrozei tubulare	Ziua efectuării hemodializei	Observații
11	Intoxicație cu substanță abortivă neidentificată; hemoliză	6	—
9	Septicemie cu coll după apendicectomie, exicoză, colaps	6	Deces prin ileus, peritonită în ziua a 9-a de boală
0	Intoxicație cu clorat de sodiu	—	—
10	Intoxicație cu clorură de etilen	6	—
—	Reacție medicamentoasă, exicoză, septicemie stafilococică	—	—
9	Colaps de natură necunoscută	6	Moarte în insuficiență cardiacă
9	Colaps <i>post partum</i>	8	Moarte prin septicemie, în faza de refacere
15	Intoxicație alimentară (botulism?)	12 17	—
6	Avort; intoxicație cu fenol	6	—

* -- , Diagnosticul enzimatic al bolilor interne"

BOLILE INFECȚIOASE

Modificări ale activității fermentilor serici se întâlnesc în multe boli infecțioase; ele sînt însă de obicei puțin pronunțate și necaracteristice. Un interes pentru diagnosticul clinic prezintă însă numai variațiile enzimatică din mononucleoza infecțioasă și leptospiroze. Vom discuta de aceea ceva mai amănunțit mai întîi aceste două boli, pentru a prezenta, rezumativ, într-un al treilea capitol, datele obținute în alte boli infecțioase.

MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

În mononucleoza infecțioasă se observă, foarte frecvent, o participare a ficatului, evoluînd de obicei sub aspectul unei hepatite anicterice (142, 173, 327, 449, 654); icterul apare numai în aproximativ 5% din cazuri. Aspectul histologic se caracterizează printr-o reacție predominant mezenchimală, în timp ce leziunile parenchimatose sînt mai puțin pronunțate decît în hepatita epidemică (327, 480). În mononucleoză se observă, aproape constant, modificări în activitatea transaminazelor serice datorită hepatitei de însoțire, determinările enzimatică constitutind și în aceste cazuri un indicator deosebit de sensibil al lezării ficatului. Transaminazele cresc însă mai puțin decît în hepatita epidemică, dată fiind predominanța reacției mezenchimale în mononucleoză. În cazul de mai jos, care a prezentat variațiile de activitate enzimatică cele mai pronunțate dintre toți bolnavii de mononucleoză pe care i-am examinat, valorile transaminazice, chiar maxime, se situau net dedesubtul cifrelor observate, de regulă, în hepatita epidemică.

Obs. 24 (fig. 32). — Este vorba de un bolnav, în vîrstă de 27 de ani, care acuză la data de 18 octombrie fenomene articulare, cefalee frontală și prezintă febră în jur de 39°. 4 zile mai tîrziu, apare disfagia și bolnavul este internat, după alte 24 de ore.

Stare prezentă: poliadenopatie submandibulară, axilară, inghinală și suboccipitală; ficat nepalpabil, splină la 2 laturi de degete sub rebord. În formula leucocitară apar 32% celule monocitoide. Bilirubi-

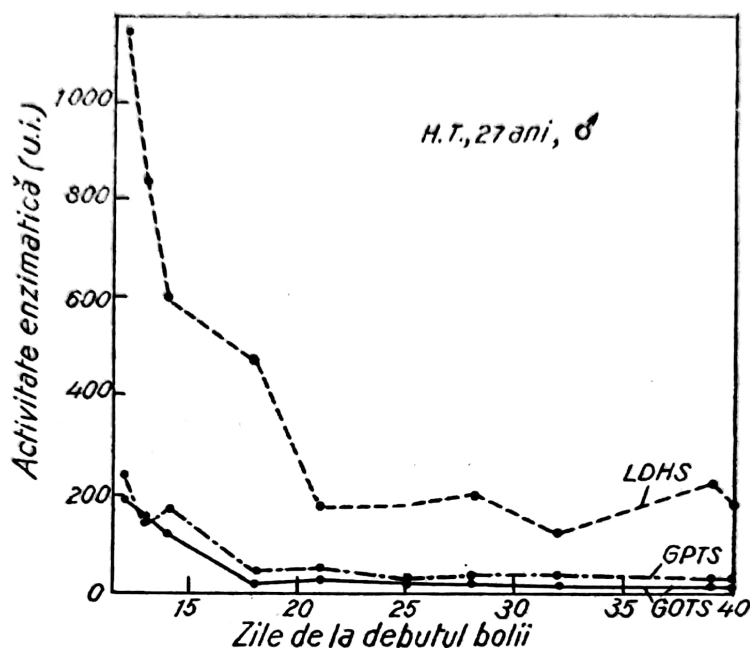


Fig. 32. — Valorile activității enzimactice serice într-un caz de mononucleoză infecțioasă fără icter.

nemia, 6 mg‰, testele de disproteinemie fiind normale. Electroforeza arată o creștere a γ -globulinelor pînă la 26,9%. Urobilinogenuria este absentă. Tratatamentul cu penicilină duce, după 10 zile, la retrocedarea temperaturii și la dispariția splenomegaliei. Bolnavul este externat la data de 9 noiembrie.

Creșterea activității transaminazelor serice în mononucleoză a fost descrisă, pentru prima oară, de către Wróblewski și La Due (778). Aceste constatări au fost confirmate, între timp, de nenumărați alți autori (84, 119, 120, 124, 189, 205, 209 a, 239, 329, 536, 558, 583, 666, 712). Valorile nu depășesc decît foarte rar de 10 ori nivelul normal, menținîndu-se, de obicei, între dublul și triplul acestor limite; cazurile cu cifre transaminazice normale sînt totuși rare. Cele 4 grupe de autori cu cea mai bogată cazuistică (209 a, 329, 558, 583) constată, la

119 din 133 de bolnavi, activități serice crescute ale uneia sau ambelor transaminaze; raportul GOTS/GPTS este, la aproximativ 70% din cazuri, subunitar.

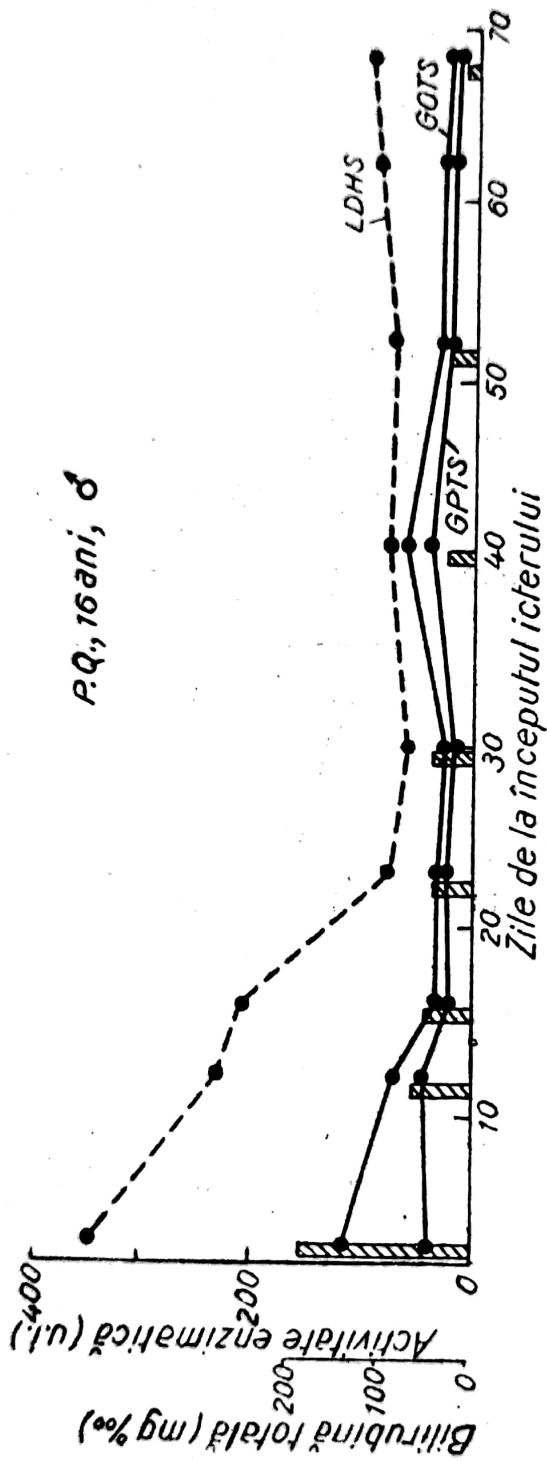
Modificările izocitricodehidrogenazei (209 a, 666), SDH (329), 1-fosfofructaldolazei (329), fosfatazei alcaline (205, 209 a) și ale leucinamiinopeptidazei (182), din mononucleoza infecțioasă trebuie atribuite, de asemenea, afectării secundare a ficatului. Alți fermenți, cum ar fi fosfoglicerualdehiddehidrogenaza (329) și LDH (10, 170, 209 a, 303, 329, 752, 803), a căror activitate serică crește relativ mult, sint eliberați, foarte probabil, nu numai din ficat, ci și din alte organe și țesuturi (sistem limfatic?). Constelația enzimatică serică a mononucleozei infecțioase se deosebește net (329), prin valorile LDH înalte, în prezența unor transaminaze doar ușor crescute (LDHS > GPTS > GOTS), de aspectul hepatitei epidemice (GPTS > GOTS > LDHS). Cu cât este mai pronunțată leziunea hepatică însoțitoare, cu atât se deplasează mai evident raportul LDH/transaminaze, în favoarea acestora din urmă.

Anumite deosebiri ale constelației enzimaticice din ficatul bolnavilor de mononucleoză infecțioasă față de aspectul din hepatita epidemică (reacții de transaminare diminuate în hepatită, dar nu și în mononucleoză), sugerează că cei doi viruși hepatotropi determină reacții deosebite ale metabolismului celular al ficatului (329).

LEPTOSPIROZELE

În leptospirozele experimentale ale cobaiului se observă o creștere netă a activității GOTS, în timp ce nivelul GPTS este doar puțin modificat (432). Spre deosebire de aceasta, în lucrările clinice publicate până în prezent nu apar astfel de aspecte, decât la unii dintre bolnavi, valorile enzimaticice nedeășind triplul normalului (127, 467); este vorba însă aproape numai de cazuri cu evoluție ușoară, puțini dintre bolnavi fiind icterici. Experiența noastră în acest domeniu pledează pentru faptul că și în cazurile severe de leptospiroze există doar o creștere moderată a activității transaminazelor, evident mai redusă decât în hepatita virotică. În fig. 33 (obs. 25) sint prezentate rezultatele determinărilor enzimologice la un bolnav tânăr.

Obs. 25 (fig. 33). — În timpul perioadei de incubație, bolnavul, în vîrstă de 16 ani, făcuse de mai multe ori baie în Rin, stînd apoi în cort la țarm. La 19 august apar primele simptome, caracterizate prin cefalee, vărsături, dureri în gambe, nesiguranță în mers. După 10 zile, bolnavul este internat în clinică cu diagnosticul prezumtiv de poliomielită. Se instalează rapid un icter intens, iar urina conține albumină, rare hematii și urobilinogen. Tensiunea arterială crește



Azot restant (g ⁰ /100)	1,428	0,420	0,343	0,224
Reacția Takata				
(mg %)	80	70	80	100
Banda Weltmann	6	7	6	6
Reacția cu cadmiu	+	+	(+)	Ø
V.S.H.	65/89	20/53	5/18	3/9
				3/7

Fig. 33. — Valorile activității enzimactice serice, bilirubinemie (în coloane) și alte date de laborator, la un bolnav cu leptospiroză Weil.

până la 130/100 mm Hg. Ficatul se mărește progresiv, depășind, la 9 septembrie, cu 3 laturi de deget rebordul costal; splina rămâne nepalpabilă. Titrul antileptospirozic seric (la *Lept. icterogenes* I) variază de la 0 (27 august) la 1:200 (15 septembrie) și 1:3 200 (4 noiembrie). Bolnavul este tratat cu penicilină și părăsește clinica, fără a mai prezenta tulburări, după o perioadă icterică de 9 săptămâni.

O evoluție asemănătoare a infecției am observat și la un alt bolnav tânăr, în timp ce alți doi mai în vârstă au decedat

Activitatea fermenților serici (în unități internaționale)

Nr. crt.	Numele și vîrsta	Nivelul maxim al bilirubinemiei și fermenților serici (în ziua — de la debutul bolii — indicată în paranteză)				Azot restant (g %/‰)	Uricemie (g %/‰)
		LDHS	GOTS	GPTS	Bilirubinemie totală (mg %/‰)		
1	P. Q., 16 ani	360 (6)	117 (6)	36 (6)	194 (7)	1,428	0,112
2	C. A., 18 ani	227 (6)	45 (13)	67 (13)	219 (6)	0,224	0,034
3	A. B., 59 de ani	323 (7)	17 (7)	9 (7)	209 (6)	2,362	0,125
4	J. K., 56 de ani	780 (6)	55 (6)	29 (6)	704 (6)	2,478	0,188

după câteva zile, cu semnele unei insuficiențe renale acute, cu toată hemodializa practică. Datele clinice și biologice ale acestor 4 cazuri de leptospiroză sînt prezentate în tabelul XI. Valorile enzimatică ating un nivel asemănător, indiferent de gravitatea tabloului clinic: LDHS crescută de circa 2—3 ori, transaminazele serice de aproximativ 2—6 ori. Creșterea fer-

Tabelul XI

și alte date clinico-biologice la 4 bolnavi cu leptospiroză

Electroforeză (valori relative, % în ordine succesivă: al- bumină, α_1 — α_2 —, β — și γ -globuline)	Tensiune arterială (mm Hg)	Reacție de aglutinare pentru leptospiroză (titruri maxime)	Evoluție	Constatări anatomopatologice
42,1 8,4 17,7 11,0 20,8	130/100	Lept. icterogenes I 1 : 3 200	Evoluție lipsită de complicații; valori enzimatică și biliru- binemie, normalizate după 9 săptămîni	—
46,1 8,2 17,0 12,6 16,1	120/70	Lept. canicola Frankfurt 1 : 3 200 Lept. icteroge- nes I 1 : 3 200 Lept. icteroge- nes II 1 : 6 400	Evoluție fără com- plicații; fermenți și bilirubinemie, nor- malizate după 12 săptămîni	—
48,5 9,0 14,2 13,4 14,9	130/85	Lept. canicola Utrecht 1 : 200 Lept. icteroge- nes I 1 : 200	Deces în ziua a 7-a a bolii, prin insufi- ciență renală și dia- teză hemoragică	Necroze hepato- celulare mici, di- seminate Hemoragii ale părților moi Nefrită intersti- țială Edem pulmonar
53,7 5,9 8,6 9,7 22,1	140/85	Lept. icteroge- nes II 1 : 200	Deces în ziua a 7-a a bolii, prin insufi- ciență renală, diateză hemoragică și insufi- ciență cardiacă	Tumefiere și stea- toză a ficatului. Disociere a celu- lelor hepatice; in- filtrat extins, cu celule rotunde, în zonele Glisson. Nefrită intersti- țială

menților serici rămâne deci relativ redusă, chiar în cazurile cu evoluție foarte severă și icter intens sau cu simptome de uremie. Întrucât aceste cifre se deosebesc net de valorile observate în hepatita epidemică, determinarea fermentilor amintii ar putea ușura diagnosticul diferențial al icterelor infecțioase, oferind și un prim indiciu cu privire la etiologia afecțiunii.

Absența, în leptospiroze, a variațiilor pronunțate în activitatea serică enzimatică sugerează prezența unor leziuni hepatocelulare relativ moderate. Rezultatele examenelor biopsice-histologice, efectuate deocamdată numai în unele cazuri cu evoluție ușoară și medie, confirmă acest punct de vedere (9, 232, 503, 697). Modificările inflamatoare predomină la nivelul mezenchimului hepatic, unde apare un exsudat serohemoragic al spațiilor Disse, cu disocierea și deplasarea cordoanelor celulare, dar cu leziuni puțin importante ale parenchimului. Necroze întinse, localizate în special în jurul venelor centrolobulare, se întâlnesc doar în cazurile cu evoluție foarte severă și prognostic deosebit de nefavorabil. Faptul că în cazurile cu evoluție letală nu am observat decât o creștere moderată a activității enzimactice serice, deși semnele lezionale morfologice erau pronunțate, se explică, probabil, prin prăbușirea totală a proceselor metabolice; am mai insistat asupra aspectelor similare din stadiile finale ale hepatitei virotice (vezi p. 79).

ALTE BOLI INFECȚIOASE

În *tuberculoza pulmonară* nu s-au constatat, de către unii autori, creșteri ale activității transaminazelor (1, 19, 276, 285, 592, 729), în timp ce alte serii de cercetări au demonstrat prezența unor valori câteodată ridicate (229, 460); aceste variații depășeau însă rareori dublul normalului. Pe lângă modificările transaminazelor s-a mai observat o ușoară creștere a nivelului seric al LDH (1), triozofosfatizomerazei (460), MDH (460), fosfohexoizoizomerazei (460) și izocitricodehidrogenazei (342).

Aspectele acestea pot fi atribuite mai multor factori. Goll și Ewert (229) au observat în cazuistica lor valori transaminazice crescute în formele exsudative, severe, dar nu și în fazele finale ale bolnavilor cu evoluție letală; acești autori presupun că există relații între nivelul activității enzimactice și capacitățile biologice de apărare a organismului, atribuind examenelor enzimologice o oarecare semnificație prognostică.

Determinarea fermentilor nu prezintă vreo valoare pentru diagnosticarea tuberculozei pulmonare, dar poate fi totuși utilă în cazurile în care este vorba de decelarea precoce a unei acțiuni medicamentoase hepatotoxice. Herring și colab. (276) au

găsit valori transaminazice ridicate la tuberculoșii care abuzau de alcool ; autorii indică, de aceea, examenul la bolnavii care neagă această abatere.

Valori transaminazice ușor crescute (până la de 5 ori limitele normale) au fost observate și în primele 3 săptămîni de evoluție ale febrei tifoide (133, 379, 537), în formele severe de poliomielită (322), în cazuri izolate din epidemiile de gripă (618), la bolnavi cu hepatită amibiană (203 a, 507 a, 540), în malarie (203 a, 204) și în episoadele acute ale leprei (203 a).



BOLILE DE SÎNGE

Determinarea activității fermentilor serici nu a oferit hematologiei posibilități de diagnostic noi și importante. Modificările enzimatică, care apar în unele boli de sînge, pot constitui, uneori, indicii diagnostice, fiind utile pentru urmărirea evoluției și aprecierea rezultatelor terapeutice. În această categorie se încadrează, în primul rînd, anemia pernicioasă și anemiile hemolitice, dar și leucozele, boli care vor fi discutate ceva mai amănunțit. Sass și Spear (609) au observat în anemiile posthemoragice și sideropenice o creștere a activității GOT în sîngele total, considerată drept un indiciu de hiperactivitate medulară. Valorile serice ale transaminazelor sau ale altor fermenti nu se modifică însă în aceste tipuri de anemii. În ceea ce privește variațiile enzimatică întîlnite în alte forme de anemii neoplazice sau nefrogene, de exemplu, și determinate de boala de bază, acestea pot fi găsite în capitolele corespunzătoare.

ANEMIA PERNICIOASĂ

Dintre bolile de sînge trebuie acordat un interes deosebit anemiei pernicioase, întrucît în faza de decompensare a acesteia se observă, uneori, activități serice extrem de înalte ale tuturor fermentilor glicolizei. Creșterea marcată a LDHS a fost evidențiată, pentru prima oară în această boală, de către Hess și Gehm (281), fapt confirmat, ulterior, în repetate rînduri (12, 59, 170, 216, 230, 237, 265, 266, 404, 426, 451 a, 556, 694, 760, 804). În cazuistica noastră (12), care cuprinde în prezent 24 de bolnavi cu anemie pernicioasă netratată sau tratată insuficient, am observat valori LDHS peste 1 300 u.i., în 50%

din cazuri ; cifra cea mai ridicată a atins 3 790 u.i. Cei 7 bolnavi care prezentau valori ale LDHS sub 700 u.i. la începutul tratamentului fuseseră tratați (cu o excepție) anterior sau nu prezentau decât modificări hematologice puțin pronunțate. În prima săptămână de la începerea tratamentului s-a constatat, de regulă, o reducere a valorilor de activitate enzimatică pînă la circa 25 % din cifrele inițiale, indiferent dacă se administrase vitamină B₁₂, acid folic (12) sau glucocorticoizi (231). Pînă la normalizarea valorilor au trecut aproximativ 3 săptămîni.

La bolnavii cu anemie pernicioasă compensată, internați în clinică pentru o altă afecțiune, nu am întîlnit valori LDHS crescute. Observația de mai jos indică, în mod clar, că efectul terapeutic poate fi apreciat, pe baza comportării LDHS, după numai 47 de ore, în timp ce refacerea seriei roșii începe de-abia după cîteva zile.

Obs. 26 (fig. 34) — Starea generală a bolnavei, în vîrstă de 77 de ani, s-a alterat progresiv în cele 7 luni precedînd începutul tratamentului în staționar ; în ultimele săptămîni nu a părăsit patul, datorită unei astenii extreme. La internare se observă o culoare galbenă-pămîntie a pielii, o anemie hipercromă (Hb., 6,2 g% ; hematii, 1 440 000 ; hemoglobină eritrocitară, 42,2 γγ), bilirubinemia totală atîngînd 12 mg%. Examenul neurologic este negativ, iar la puncția sternală se observă o hiperplazie a seriei roșii de tip megaloblastic (în parte cu elemente mature) și nesegmentate gigante. Testul Schilling, de excreție urinară a vitaminei B₁₂, arată modificările tipice pentru anemia pernicioasă (eliminarea a 1,9 % din doza-test). Tratamentul cu cobalamină duce la remisiune în 4 săptămîni, cu o ameliorare notabilă a stării generale.

Valorile LDHS înalte, observate în anemia megaloblastică, par a fi independente de etiologia acesteia. Heller și colab. (265) au descris o creștere importantă a activității LDHS la bolnavi cu anemie pernicioasă simptomatică, determinată de un sindrom de malabsorbție, iar Gordin și Enari (230) au observat același fenomen, în formele cu botriocefaloză.

Activitatea serică a transaminazelor nu s-a modificat sau a prezentat doar variații reduse la bolnavii noștri cu anemie pernicioasă, creșterile, atunci cînd existau, putînd fi atribuite, de obicei, unei afecțiuni însoțitoare. Dintre ceilalți fermenți serici examinați pînă în prezent, s-au observat, de asemenea, creșteri ale MDH, similare celor ale LDH. În ordine descrescîndă, mai pot fi citate : 6-fosfogluconatdehidrogenaza (265), glutatireductaza NADH₂-dependentă (299) și NADPH₂-dependentă (299, 732), fosfohexozoizomeraza (237, 265), aldolaza (265) și izocitricodehidrogenaza (265).

Evidențierea unei activități LDHS ridicate poate fi hotărîtoare, în cazurile dubioase de anemie, pentru stabilirea diagnosticului de boală Biermer. În aprecierea rezultatelor trebuie

ținut seamă, pentru a evita erorile de interpretare posibile, de următoarele principii :

1. Valori LDHS depășind 1 300 u.i. (adică de 8—10 ori limitele normale) asigură, în mod practic, diagnosticul, dacă

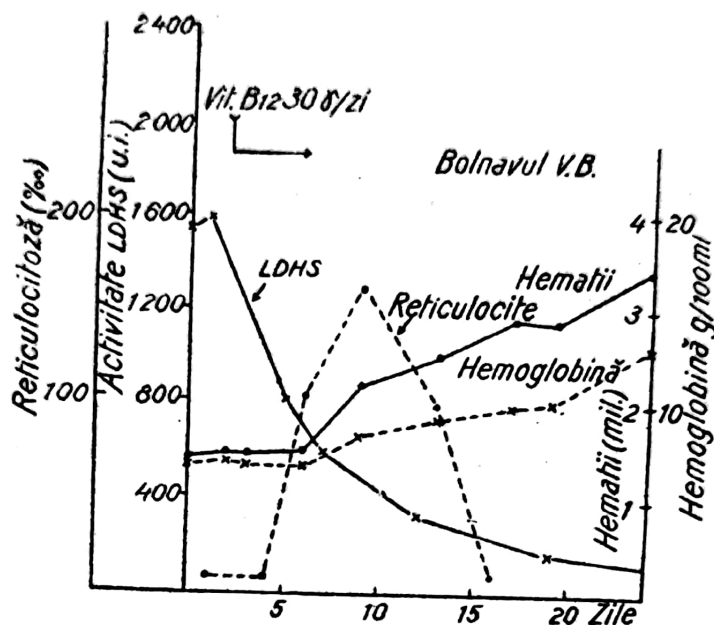


Fig. 34. — Evoluția activității LDHS, hemoglobinei, eritrocitelor și reticulocitozei, într-o anemie pernicioasă tratată cu vitamină B_{12} .

bolnavul este anemic. Puținele afecțiuni nehematologice (infarct miocardic, neoplasme — în special cu metastaze hepatice — intoxicații grave cu hemoliză intravasculară), la care se observă, ocazional, cifre LDHS la fel de înalte, pot fi diferențiate de obicei fără dificultăți, pe baza examenului clinic. Spre deosebire de anemia pernicioasă, în constelația enzimatică a acestor boli apare, de regulă, și o creștere netă a transaminazelor serice.

2. În cazul unor valori LDHS între 900 și 1 300 u.i., la un anemic, trebuie luate în discuție, pe lângă anemia pernicioasă, și formele simptomatice din leucoze, neoplasme sau din procesele hemolitice.

3. La valori sub 900 u.i., utilitatea diagnostică a determinării LDHS este relativ redusă.

4. Valori LDHS normale sau ușor crescute nu exclud anemia pernicioasă, întâlnindu-se, de regulă, în cazurile compensate sau tratate.

Patogenia modificărilor activității enzimaticice din anemia pernicioasă este încă în mare parte neclarificată. Valorile ridicate ale LDHS nu pot fi explicate numai printr-o durată de viață scurtată a hematiilor periferice; menținerea nivelului înalt al acestui ferment, în decursul evoluției unei anemii pernicioase, ar presupune în acest caz, după calculul lui Grönvall (237), o hemoliză zilnică a 16—18% dintre eritrocitele circulante, proporție cu siguranță mult prea ridicată. În afară de aceasta, nici în formele cele mai severe ale anemiilor hemolitice nu se întâlnesc valori nici măcar pe departe similare celor din anemia pernicioasă. Heller și colab. (265) au sugerat că, în cadrul anemiei megaloblastice, s-ar elibera, datorită reînnoirii celulare crescute din măduva osoasă, cantități mărite de apoproteină LDH, care ar trece în periferie. Conținutul în ferment al elementelor megaloblastice este de altfel deosebit de ridicat (73), iar determinările enzimologice efectuate pe celule medulare au prezentat valori net mai crescute la anemia pernicioasă, decât în anemiile posthemoragice (266).

ANEMIILE HEMOLITICE

În unele cazuri de anemii hemolitice se pot evidenția, de asemenea, creșteri ale activității serice a LDH (216, 237, 271, 556, 764, 803, 804), aldolazei (271), fosfohexozoizomerazei (237) și ale GOT (216, 271, 804).

Ca și în anemia pernicioasă se constată și la acești bolnavi o creștere mult mai pronunțată a activității LDHS. În cazuistica noastră am observat valori pînă la 1 250 u.i., depășind deci de 7 ori limitele normale. Activitatea GOTS nu s-a ridicat decât rareori peste dublul normalului.

În stadiul compensat al acestor afecțiuni se observă valori enzimaticice de regulă normale, fără a exista deosebiri între formele de natură intra- sau extracorpusculară (271, 556). Întrucît și în hiperbilirubinemia hepatogenă (constituțională sau posthepatitică) nivelul fermentilor se menține asemănător, nu putem stabili, pe baza examenului enzimologic, diagnosticul diferențial dintre un icter hemolitic compensat sau o tulburare hepatică funcțională. Posibilități ceva mai mari ne oferă separarea electroforetică a fracțiunilor LDHS (vezi p. 105).

Determinarea acestui ferment este deosebit de utilă în decelarea unui episod hemolitic acut sau pentru examene de control. Bolnavii cu hemoglobinurie de marș prezintă, după efort fizic, o creștere a LDHS, pînă la aproape dublul normalului (556). La un bolnav cu o hemoglobinurie a frigore am observat valori între 130 și 385 u.i., la cîteva minute după imersia mîinii într-o baie de gheață.

Utilitatea, într-o anemie hemolitică, a unui tratament corticosteroidic poate fi, de asemenea, apreciată pe baza comportării curbei LDHS; efectele favorabile se însoțesc de o scădere a activității acestei enzime.

În sfîrșit, am putut aprecia valoarea determinării fermentului în stabilirea agentului declanșant, cînd suspectăm un episod hemolitic de natură toxică; valorile LDHS reacționează în acest caz mai repede și mai sensibil decît bilirubinemia. Determinarea activității LDHS este, în afară de aceasta, mai ușor de efectuat decît dozarea hemoglobinei plasmatică. Mai menționăm creșterile extrem de mari ale fermentului care pot fi observate în hemolizele intravasculare de natură toxică.

Apoproteina crescută din serul bolnavilor cu anemie hemolitică pare să fie eliberată, foarte probabil, din hematii. Sediul hemolizei crescute pare să aibă și el un anumit rol; în cazurile în care eritrocitele sînt distruse la nivelul splinei, se observă mai puțin constant creșteri ale LDHS, decît în anemia falciformă, de exemplu (287, 427, 804), în care procesul se petrece predominant în ficat. În această din urmă formă, se observă de altfel, relativ frecvent, și o creștere a valorilor GOTS, determinată, probabil, de leziunile hepatocelulare care însoțesc, adesea, această afecțiune (287, 804).

SINDROMUL APLASTIC

În stadiul terminal al anemiei aplastice s-au observat, cîteodată, creșteri ușoare ale nivelului LDHS sau transaminazelor serice. Cazurile comunicate de Remy (556) și Zimmerman (804) au prezentat însă cifre normale. În agranulocitoze se pot observa, uneori, modificări mai pronunțate ale activității enzimatică serice. Valorile GOTS erau crescute în 8 din cele 13 cazuri publicate pînă în prezent (96, 729), nivelul maxim depășind de aproximativ 8 ori limitele normale (96); la aceiași bolnavi s-au constatat și activități GPTS (729) și aldolazice (96) crescute. Cauza acestor modificări nu este încă lămurită.

POLIGLOBULIA

Vetter și Griesche (707) au observat creșteri ale LDHS, GOTS și ale aldolazei numai în policitemiile tratate cu fosfor radioactiv; alți autori au descris modificări similare ale LDHS (405, 556), GOTS (405, 728) și ale glutathionreductazei (405), de-

pășind de 2—3 ori limitele normale, într-o parte din cazurile de *polycythemia vera*. Cauzele acestor tulburări enzimactice nu sînt încă lămurite.

La 2 din poliglobulicii noștri, care prezentau valori LDHS depășind dublul normalului și cifre transaminazice de peste 3 ori mai mari, nu am putut evidenția indiciile unei boli însoțitoare, căreia să i se fi datorit aceste modificări. Prezența unor relații între activitatea crescută a LDH serice și leucocitare (aceasta din urmă depășind, cîteodată, de mai multe ori, valorile normale) (556) rămîne însă a fi explicată. În hematiile bolnavilor de poliglobulie se observă, după Vetter și Griesche (707), valori de activitate LDH, GOT și aldolazice normale sau ușor scăzute.

LEUCOZELE

În leucozele acute și cronice se constată relativ frecvent o creștere a LDHS. Hess și Gehm (281) au observat pentru prima oară un nivel LDHS crescut la 3 bolnavi cu mieloză cronică și leucemie paramieloblastică, fapt confirmat, ulterior, în repetate rînduri (60, 69, 17, 292, 303, 355 a, 430, 459 a, 556, 557, 694 a, 734, 741, 764, 777, 803). După cum reiese din tabelul XII, rezultatele unor autori arată creșterea aproape constantă a activității LDHS în mielozele cronice; în această afecțiune apar, de altfel, și valorile cele mai ridicate (pînă la de 12 ori limitele normale) (430). Nivelul activității enzimactice și leucocitoza evoluează aproape paralel (430, 734). Efectul tratamentului medicamentos sau radioterapic poate fi urmărit, de obicei, foarte bine prin determinări ale LDHS (69, 430). În formele acute de leucemie se observă, ceva mai rar, modificări ale activității acestui ferment și nu există, de obicei, relații cu tabloul clinic și hematologic. În limfadenoză cronică se observă numai în aproximativ jumătate din cazuri o creștere a activității LDHS. Valori ușor crescute s-au constatat și în unele cazuri prezentînd forme mai rare de leucoze: leucemia acută limfatică (170, 741), leucemia monocitară (69) și leucoza para-eritroblastică (556).

Determinarea activității LDHS nu prezintă, în general, o importanță diagnostică pentru leucemii; examenul efectuat dinamic are, totuși, o oarecare utilitate în mielozele cronice, pentru aprecierea efectului terapeutic.

Tabelul XII

Date din literatură referitoare la nivelul activității serice a lacticodehidrogenazei în leucoze

Autorii	Numărul total al cazurilor	Leucemia acută LDHS		Mieloza cronică LDHS		Leucemia limfatică LDHS	
		normală	crescută	normală	crescută	normală	crescută
Biermann și colab. (60)	90	—	—	—	36	7	47
Blanchaer și colab. (69)	23	1	8	—	5	5	4
Klima și colab. (355 a)	189	27	23	15	28	77	19
Magill și colab. (430)	66	10	30	1	15	4	6
Merten și colab. (459 a)	104	6	24	12	22	33	7
Remy (556)	43	—	5	—	16	13	9
West și colab. (734)	49	—	5	3	12	28	1
White (741)	13	—	6	—	2	3	2
Zimmerman și Weinstein (803)	12	—	—	1	8	2	1
Total	589	44	101	32	144	172	96

Variațiile serice ale activității MDH (459 a), fosfohexoizomerazei (69, 741), triozofosfatizomerazei (459 a, 578) și glutationreductazei (732) evoluează în leucoze aproape paralel celor ale LDHS, în timp ce valorile GOT (96, 119, 430, 459 a, 716, 729, 734, 749), aldolazei (96, 170, 459 a, 741), glutamodehidrogenazei (716) și izocitricodehidrogenazei serice (741) sînt numai rareori ușor crescute. Prezența într-o leucemie a unor valori GOTS care depășesc dublul normalului ridică suspiciunea unei leziuni hepatice, independente de boala de bază (430).

Cauza modificărilor enzimactice din leucoze este încă neclarificată. Apoproteina care apare în cantitate crescută în ser pare a proveni, în primul rînd, din elementele figurate ale singelui, mult mai rapid reînnoite în leucoze (69, 734). Activitatea LDH leucocitare este net scăzută în leucozele cronice și în special în leucemia limfatică (51, 556, 648).

În concordanță cu constatările clinice s-au găsit creșteri ale LDHS și în formele transmisibile de leucemie a șoarecelui (202, 290). Aceste modificări apar după numai 2 zile de la transmiterea bolii, precedînd, astfel, toate celelalte simptome indicatoare ale dezvoltării tumorii (vezi și p. 132).

Ar mai fi de amintit, în încheiere, faptul că s-au observat creșteri ale activității LDHS și GOTS nu numai în leucemia limfatică cronică, dar și în cazuri izolate ale altor limfopatii maligne; limfogranulomatoză, reticulosarcom, limfosarcom (335 a, 734, 764).

NEOPLAZIILE

O. Warburg a reușit, în 1943, să evidențieze, pentru prima oară o proteină enzimatică cu activitate LDH (ferment reductător) în serul șobolanilor cu tumori (720). Hill și Levi (291) comunică, cu aproximativ 10 ani mai târziu, rezultate asemănătoare la bolnavi canceroși ; acești autori găsesc valori LDHS crescute la 49 din 51 de astfel de bolnavi, spre deosebire de o serie de boli benigne, în care au observat activități normale.

Din păcate, speranțele suscitade de aceste rezultate, în sensul obținerii unei metode sensibile și foarte specifice pentru diagnosticul cancerului, nu s-au îndeplinit. Așa cum am arătat în capitolele anterioare, multe boli evoluează cu o creștere a activității LDHS, evidențierea unei astfel de modificări nefiind deci nici pe departe specifică pentru o afecțiune malignă. În afară de aceasta nu este nici suficient de mare sensibilitatea testului, întrucât valorile LDHS cresc numai la o parte din bolnavii de cancer. Lührs și Negelein (426), controlând pentru prima oară constatările lui Hill și Levi, au observat la circa 60% din canceroșii examinați un nivel LDHS normal. Alte cercetări întreprinse de atunci au arătat creșteri ale fermentului la 40—90% din neoplazici (242, 292, 301, 305, 460, 545, 586, 736, 741, 742, 765, 768). În carcinomatozele extinse și în special în stadiile tardive ale bolii, se întâlnesc, de obicei, mai frecvent modificări enzimatică, cu valori LDHS mai ridicate, decât în tumorile izolate, fără indicii de metastaziere.

Cu toată specificitatea și sensibilitatea ei redusă, determinarea activității LDHS poate da indicii diagnostice utile, cu privire la toate cazurile suspectate de o tumoare malignă, cu condiția ca, în aprecierea și utilizarea rezultatelor acestui examen, să se țină seama de următoarele principii :

— o creștere a LDHS depășind de 2—3 ori normalul poate fi întâlnită și în infarctul miocardic, în hepatita acută, în ane-

mia pernicioasă sau hemolitică, în leucoze, intoxicațiile cu hemoliză intravasculară, în șocul sever (embolie pulmonară !) și, mai rar, în colecistitele și pancreatitele acute ;

— dacă, pe baza tabloului clinic și biologic, se elimină aceste boli, prezența unor valori LDHS care ating nivelul amintit ridică suspiciunea stringentă a unui carcinom ;

— valori normale sau numai ușor crescute nu pot exclude, cu certitudine, un proces malign, în special în fazele timpurii ale bolii, când fermenții apar, adesea, în limite normale.

Cu excepția problemei speciale a diagnosticului metastazelor hepatice, asupra căreia vom insista mai departe, nu s-au obținut în diagnosticul cancerului, cu ajutorul determinării activității serice a celorlalți fermenți, rezultate mai bune, decât prin dozarea LDHS. Merten și Solbach (460) au determinat, în serul neoplazicilor, activitatea a 26 de fermenți ; în afară de LDH s-au observat, la o parte din bolnavi, creșteri importante ale fosfoglucomutazei, fosfohexoizomerazei, triozofosfatizomerazei și ale MDH. Specificitatea acestor fermenți pentru diagnosticul cancerului rămâne însă mai redusă decât a LDHS ; valorile lor cresc aproximativ cu aceeași frecvență și în afecțiuni inflamatoare. Autorii de mai sus consideră deci ca posibilă presupunerea că modificările acestora la bolnavii de cancer sînt produse de procese inflamatoare secundare. LDHS este, din contra, numai ușor crescută în bolile inflamatoare benigne, fiind astfel mai indicată, decât ceilalți fermenți citați, pentru diagnosticul diferențial dintre tumori și inflamații.

Sensibilitatea relativ mare a determinării LDHS pentru diagnosticarea cancerului rezultă și din cercetările lui Rose și colab. (586). La 32 din 55 de bolnavi cu carcinom bronșic autorii constată cifre crescute ale LDHS ; fosfohexoizomeraza crește de asemenea într-o proporție asemănătoare, în timp ce aldolaza, izocitricodehidrogenaza, MDH, glutationreductaza, GOT și GPT apar normale (numărul cazurilor normale crește progresiv în ordinea enzimelor menționate). S-a observat o corelație pozitivă a valorilor fermenților glicolitici cu MDH sau izocitricodehidrogenaza, nu însă cu cele două transaminaze.

Gullino și colab. (241, 242) au semnalat importanța prognostică a determinării nivelului seric al LDH și aldolazei ; scăderea pînă la normal a acestor enzime, în primele luni după tratamentul chirurgical al neoplazicilor studiați, constituia, de obicei, indiciul unui prognostic favorabil, în timp ce bolnavii cu valori serice rămase nemodificate prezentau, nu rareori, recidive sau metastaze.

Intrucît pînă în prezent nu există o metodă clinică sau biologică care să permită, cu o singuranță suficient de mare, evidențierea *metastazelor* hepatice, element util în stabilirea indicației operatorii, comportarea fermenților serici în tumorile hepatice maligne primitive și secundare este de un interes deosebit. În unele cazuri se constată o creștere importantă a LDHS ; în cazuistica noastră am observat, la 6 bolnavi cu metastaze hepatice extinse, valori LDHS peste 1700 u.i., iar

la alți 12, cifre între 500 și 1 700 u.i. Nu ne putem baza însă numai pe determinarea izolată a acestei enzime, întrucît și în neoplasmеle fără metastaze hepatice se pot întîlni cifre enzimатice ridicate.

Wróblewski și La Due au semnalat, pentru prima oară, creșterea activității GOTS în neoplasmеle hepatice (776), observație confirmată ulterior în repetate rînduri (27, 28, 59, 223, 240, 428, 634, 729, 736); această modificare este însă de obicei moderată, valorile nedepășind de 10 ori limitele normale. Din determinarea paralelă a celor două transaminaze rezultă cifre mai ridicate pentru GOTS, decît pentru GPTS. Importanța dozării transaminazelor pentru diagnosticul metastazelor hepatice este limitată de faptul că într-un anumit număr de cazuri, și în special în procesele mai puțin extinse, se întîlnesc valori normale (27, 28, 223, 429, 524, 536, 586, 634, 736); invers, s-au observat uneori cifre transaminazice ușor crescute la neoplazicii la care necropsia nu a indicat prezența metastazelor hepatice. Baden și colab. (27, 28) au găsit la 24 din 203 bolnavi cu neoplasm gastric metastaze hepatice intraoperatorii, deși nivelul GOTS era normal, în timp ce la alți 24 din 37 de canceroși, care prezentau preoperator cifre crescute ale GOTS, nu s-au găsit la intervenție metastaze hepatice.

Valoarea determinării transaminazelor pentru stabilirea metastazelor hepatice pare a fi, deci, destul de dubioasă. Dozarea paralelă a fosfatazei alcaline, de obicei crescută în astfel de situații, ameliorează fidelitatea acestui examen. În cazuistica lui Baden (27, 28), 11 din 135 de bolnavi cu metastaze ale ficatului prezentau valori normale, atît pentru GOTS, cît și pentru fosfataza alcalină. Pe de altă parte, intervenția efectuată la 22 de bolnavi cu valori crescute ale ambilor fermenți nu a permis, la 10 dintre ei, evidențierea unui proces hepatic metastazic.

Aceste rezultate ne obligă să apreciem, în mod deosebit de critic, semnificația examenelor enzimologice la neoplazicii la care există suspiciunea unei metastazieri hepatice. Indicația operatorie nu trebuie, în nici un caz, stabilită numai pe baza determinărilor enzimатice; în afara tabloului clinic și a altor probe biologice, cum ar fi testul BSP, sînt utile în rezolvarea acestei probleme determinările activității LDHS, GOTS și fosfatazei alcaline (234) și, eventual, a leucinaminopeptidazei (vezi p. 142).

Am dori să mai menționăm, în încheiere, câteva lucrări care tratează problema examenului enzimologic în *revărsatele neoplazice*. Wróblewski a arătat, pentru prima dată, că activitatea LDH este mai ridicată în revărsate (pleural sau ascitic), decât în serul bolnavilor canceroși (764, 765, 785); în exsudate de altă natură s-au observat, din contra, cifre mai reduse decât în ser. Constatările lui Wróblewski au fost confirmate, ulterior, în repetate rânduri (181, 187, 205, 301 a, 314, 349, 393, 451 a, 595, 691, 797).

Valoarea diagnostică a acestor determinări paralele de activitate LDH este limitată, pe de o parte, de faptul că nu la toți bolnavii cu revărsate maligne se găsesc valori crescute ale raportului LDH în lichid/LDH în ser și, pe de altă parte, de constatarea că o situație asemănătoare se poate întâlni și în exsudatele inflamatoare (pleurezii bacilare, revărsate după embolii pulmonare și pneumonii) (215, 301 a, 349, 451 a); aceste observații sînt valabile în special pentru exsudate hemoragice și empieme. Determinarea activității serice a LDH nu constituie un ajutor esențial pentru stabilirea diagnosticului, ea putînd întregi examenul citologic, dar nereușind, în nici un caz, să-l înlocuiască.

Posibilități diagnostice superioare determinării activității globale a LDH în lichidul de revărsat pare să ofere, după cercetările lui Richterich și colab. (562 a, 566), metoda fracționării acestei enzime (vezi p. 145). Această grupă de autori a separat LDH din exsudate, pe cale electroforetică și cromatografică. În afecțiunile maligne s-a observat creșterea fracțiunilor cu mobilitate electroforetică redusă (γ -LDH), proporția lor din cifra totală depășind 30%; s-au obținut cifre medii de 44% (pe 17 exsudate maligne), 22% în revărsatele inflamatoare și 26% γ -LDH în transsudate.

În patogenia modificărilor activității enzimactice din neoplazii intervin, în mod cert, procese foarte diferite. Se discută eliberarea unei apoproteine din țesutul tumoral însuși sau din celulele organului în care se dezvoltă, infiltrativ, procesul malign (460, 736). În afară de aceasta, trebuie luate în considerare și modificările metabolice nespecifice, determinate la diferite niveluri de către cancer (234, 304). White (742) presupune existența unor tulburări ale metabolismului muscular, cu trecerea fermentilor celulari în ser, datorită aportului protidic scăzut (inapetența canceroșilor, consum crescut al țesutului tumoral); o alimentație bogată în proteine duce în astfel de cazuri la scăderea excesului enzimatic seric, atît timp cît nu apar metastaze hepatice. Este interesant de menționat, din acest punct de vedere, că LDHS crește, pînă la dublul normalului, la șobolanii sănătoși ținuți la post (726),

în timp ce, în aceleași condiții experimentale, activitatea LDH hepatice scade (725).

Rezultate importante pentru rezolvarea problemei relațiilor dintre afecțiunile maligne și activitatea LDHS au fost obținute, recent, prin trecerea plasmei și a extractelor acelulare de organ de la șoareci cu tumori, la animale de aceeași specie, sănătoase (567 a). Aceste cercetări, efectuate pe 26 de neoplazii transmisibile ale șoarecelui, au arătat, în mod constant, în primele 48 de ore de la injectarea extractului, o creștere a valorilor LDHS, depășind de 5—10 ori cifrele normale, timp de mai multe săptămâni. După injectarea filtratelor acelulare de omogenate din organele unui șoarece suferind de o tumoare de inoculare, ale cărei filtrate au efecte leucemogene, s-au observat, chiar după 80 de zile de la injectare, valori crescute ale activității enzimice (209 b). Se pare că există în plasmă și în organele animalelor de experiență un agent, încă greu de definit în mod precis, care influențează în așa fel permeabilitatea celulară, încât duce, la animalul sănătos, la o eliberare exagerată a proteinei LDH, cu creștere foarte rapidă a activității serice.

BOLILE MUSCULARE

În cadrul lucrării de față nu putem aminti decât pe scurt rezultatele obținute prin examene enzimologice în miopatii. Diagnosticul enzimatic al bolilor musculare este discutat în amănunt, împreună cu problemele de patogenie conexe, în materialului lui Dreyfus și colab. (153, 153 a, 156).

Modificări ale diferiților fermenți serici, cu utilitate diagnostică, apar în cadrul miopatiilor numai în *distrofia musculară progresivă* (boala Erb). La aproximativ 90 % din acești bolnavi se poate observa o creștere a activității serice a transaminazelor, a LDH și aldolazei. Valorile medii depășesc la GOTS de 3,3 ori, la LDHS de 3,8 ori, la GPTS de 5,2 ori, iar la aldolază de 9 ori cifrele normale (153); cencetarea acestui din urmă ferment este deosebit de indicată pentru diagnosticul distrofiei musculare progresive, datorită creșterii relativ importante a activității sale serice.

Nivelurile cele mai ridicate ale aldolazei se întâlnesc în forma infantilă cu localizare pe centura pelviană (tipul Duchenne), în timp ce în formele cu aceeași localizare, dar cu evoluție prelungită, în forma scapulohumerală sporadică și în formele localizate de distrofie musculară, se întâlnesc valori de activitate normale sau numai ușor crescute (153, 686). Întrucât distrofia musculară de tip Duchenne prezintă, de obicei, o evoluție deosebit de rapidă și nefavorabilă, rezultatele dozării aldolazei pot fi utilizate în scop prognostic.

Cifrele ridicate pledează, în stadiile precoce ale bolii, pentru o formă pelviană infantilă, cu evoluție malignă, constituind deci un semn de prognostic nefavorabil; în fazele avansate nu mai este posibilă diferențierea, cu ajutorul aldolazei, întrucât această enzimă scade o dată cu progresiunea modificărilor miodistrofice, ajungând, în cele din urmă, la valori asemănătoare celorlalte forme ale bolii.

Relații similare între nivelul activității serice și tipul de evoluție au putut fi evidențiate și în cazul transaminazelor (121 b, 152, 324, 477, 509, 686) sau al LDH (121 b, 562, 660). În miopatiile secundare neurogene și în miotonie nu se observă creșteri ale fermenților sus-menționați.

Posibilități diagnostice superioare celor obținute cu ajutorul aldolazei ne oferă, după cum au arătat între timp mai multe colective de autori (2 a, 153, 154, 191, 498), determinarea creatinfosfokinazei (CFK). S-a amintit deja, cu ocazia discutării modificărilor enzimatice din infarct, faptul că activitatea serică a CFK crește numai în bolile miocardului și ale musculaturii scheletice. În fazele incipiente ale distrofiei musculare progresive se găsesc valori CFK care depășesc pînă

la de 100 de ori limitele normale; ca și în cazul aldolazei, nivelurile cele mai înalte sînt atinse în formele infantile cu localizare pelviană (Duchenne). Cifrele de activitate scad în stadiile ulterioare ale bolii.

Valori CFK ușor crescute s-au observat și la mamele copiilor care sufereau de distrofie musculară progresivă, în aproximativ 1/3 din cazurile examinate (153 a), și, uneori, la frații și surorile acestor bolnavi (498), fără ca să se constate paralel și simptome ale bolii. Mio-tonia se însoțește, de asemenea, de valori CFK crescute, care nu depășesc însă de 4 ori limitele normale, fiind deci net inferioare celor din boala Erb (378 a). În miopatiile neurogene, activitatea serică a CFK este normală sau numai ușor crescută.

Modificări mai pronunțate ale activităților enzimactice prezintă, cel puțin atît cît cunoaștem pînă în prezent, numai dermatomiozita; este evidentă în special creșterea LDH și a fosfohexoizomerazei (740, 788), valorile maxime ale transaminazelor depășind de 10—15 ori limitele normale (65, 176, 469, 470, 729, 740, 760, 788).

AȘA-NUMIȚII FERMENȚI „SPECIFICI AI FICATULUI” ȘI ALȚI FERMENȚI CU ACTIVITATE SERICĂ

În capitolele precedente au fost discutate în special modificările activității LDHS și ale transaminazelor serice. În unele cazuri s-a amintit și de comportarea celorlalți fermenți cu activitate serică, menționați în tabelele II și V. Numai câteva dintre aceste enzime au fost determinate sistematic, pînă în prezent, pe cazuistici mai bogate, și studiate din punctul de vedere al valorii lor diagnostice. În ceea ce privește rezultatele acestor cercetări, le vom aminti în capitolul de față numai în mod rezumativ, referindu-ne în special la problema bolilor în care se indică determinarea activității serice a unuia sau a altuia dintre fermenții respectivi precum și capacitatea lor de a completa posibilitățile diagnostice obținute cu ajutorul LDHS, GOTS și GPTS.

Un interes deosebit au dobîndit, în ultimii ani, unele enzime, a căror creștere în ser indică o leziune celulară într-un organ sau țesut anumit. Majoritatea fermenților menționați în tabelele II și V (dehidrogenaze, izomeraze, transaminaze) aparțin echipamentului de bază al tuturor celulelor, întîlnindu-se în concentrații diferite, în toate organele. Modificările activității serice a acestor fermenți indică de aceea, în primul rînd, o leziune celulară în sens larg, localizarea acestei leziuni nefiind posibilă fără dificultăți.

Unii fermenți apar, totuși, într-o concentrație atît de ridicată în anumite organe, încît creșterea lor în ser permite tragerea unor concluzii cu privire la originea apoproteinei respective, făcînd deci posibilă stabilirea unui diagnostic de organ. Ca exemplu al unui astfel de ferment „specific” unui „țesut” sau „organ” a fost citată anterior creatinfosfokinaza. Această enzimă se află într-o concentrație foarte ridicată la nivelul sistemului muscular, creșterea nivelului ei seric observîndu-se numai în afecțiuni ale inimii sau ale musculaturii scheletice; determinarea acestui ferment este deci de o importanță dia-

gnostică deosebită pentru infarctul miocardic și anumite miopatii (vezi p. 41 și p. 134). Pe lângă creatinfosfokinază, „specifică musculaturii”, există și unii fermenți cu o „specificitate hepatică” absolută sau foarte ridicată: sorbitdehidrogenaza, 1-fosfofructaldolaza, izocitricodehidrogenaza și ornitincarbamil-transferaza.

SORBITDEHIDROGENAZA

Sorbitdehidrogenaza (SDH) este localizată predominant la nivelul ficatului, cantități reduse existând însă și în rinichi (126) sau în pancreas, în timp ce concentrația sa în țesutul muscular nu depășește 2% din activitatea hepatică (211). Acest ferment catalizează reacția reversibilă a reducerii fructozei în sorbitol. Metoda indicată de Gerlach (210) pentru dozarea SDH se bazează și ea pe testul optic; ulterior, s-a putut ameliora sensibilitatea acestei metode prin modificarea concentrației substratului și ridicarea temperaturii de determinare (639). Activitatea SDH este atât de redusă în serul normal, încât nu poate fi măsurată, cu ușurință, cu ajutorul tehnicii de mai sus.

Cercetările clinice întreprinse între timp (89, 190, 211, 212, 213, 214, 400, 529, 672, 673, 789) au arătat că activitatea SDHS crește în leziunile hepatice infecțioase, toxice și anoxemice. Valori serice foarte ridicate se observă în prima săptămână a hepatitei epidemice; la 2—3 săptămâni de la apariția icterului, curba fermentului scade, de obicei, relativ brusc, cifrele devenind din nou normale, după 14 zile, într-un procent relativ ridicat al cazurilor (789). În hepatitele cronice se întâlnesc valori maxime care depășesc de 10 ori limitele fiziologice, deși un rezultat normal nu exclude o leziune parenchimatooasă cronică a ficatului. În icterul mecanic și în ciroza hepatică se observă numai creșteri ocazionale ale activității SDH.

În unele cazuri s-au descris și în bolile extrahepatice cifre crescute ale activității serice a acestui ferment; modificările observate câteodată în neoplasme și pancreatite par a fi determinate de o leziune hepatică secundară (789). Același lucru este valabil și pentru creșterea moderată a SDH, observată în circa 30—40% din cazurile de infarct miocardic (212, 789); majoritatea acestor bolnavi prezintă și un colaps circulator sever (212).

Datele de mai sus arată, fără discuție, că SDH este un ferment „specific de organ”. Creșterea activității sale serice

se observă numai în leziuni hepatice. În ceea ce priveşte specificitatea de organ, SDH depăşeşte GPT, întrucît activitatea GPTS, deşi foarte crescută în leziunile parenchimotoase ale ficatului, se modifică şi în afecţiunile musculare, inclusiv infarctul miocardic, la bolnavi la care nu poate fi vorba de o leziune secundară hepatică. Creşterea activităţii GPTS în cadrul afecţiunilor musculare este însă inconstantă şi, de obicei, discretă.

Spre deosebire de SDH, GPT prezintă avantajul important, demonstrat de cercetări comparative (190, 400, 529, 789), că este un indicator mult mai sensibil pentru o leziune hepatocelulară. Cele 275 de determinări paralele ale activităţii serice SDH şi GPT, efectuate de Wüst şi Schön (789), la 127 de bolnavi cu hepatite cronice şi acute sau cu ciroze, au arătat valori sigur patologice în 200 de cazuri, pentru GPT, şi numai în 117, pentru SDH. Dată fiind sensibilitatea sa net superioară, pe lângă o specificitate de organ relativ ridicată, determinarea GPTS dă, de obicei, rezultate diagnostice mai utile în bolile de ficat, decît dozarea activităţii serice a SDH.

În cazurile în care ar fi imposibil, pe baza tuturor datelor clinice şi biologice, să hotărîm dacă valorile crescute GPTS provin de la o afecţiune hepatică sau de la una musculară, este indicat să se completeze examenul prin determinarea creatinfosfokinazei, ferment specific bolilor musculare şi foarte sensibil; dacă valorile acestei enzime nu sînt crescute, putem exclude o leziune musculară şi atribui modificarea enzimatică unei boli de ficat. Prezenţa unei activităţi enzimaticice ridicate pledează şi în cazul determinării complementare a activităţii SDHS pentru faptul că apoproteina GPT, crescută în ser, provine din ficat; această posibilitate nu este exclusă însă nici în cazurile cu valori serice SDH absolut normale întrucît leziunile hepatice puţin pronunţate modifică numai activitatea GPT, dar nu şi pe aceea a SDH. Este îndoielnic, pe baza datelor de care dispunem pînă în prezent, dacă dozarea SDHS ar permite diferenţierea icterelor parenchimotoase de cele mecanice într-o mai mare măsură decît determinarea activităţii GPTS. Ambii fermenţi prezintă o zonă de tranziţie, în care activităţile lor serice din hepatită şi icterul mecanic se suprapun. Proporţia de ictere, după Pojer şi colab. (529), în care valorile SDHS se situează tocmai în aceste limite, nu se deosebeşte, în principiu, de rezultatul propriilor noastre cercetări cu privire la comportarea GPTS în diferitele forme de icter.

1-FOSFOFRUCTALDOLAZA

1-fosfofructaldolaza (FFAld) se întîlneşte, în concentraţii apreciabile, în afară de ficat (403), numai în rinichi (757). Acest ferment scindează fructozo-1-fosfatul în fosfodioxiacetonă

și α -gliceroaldehidă. Pentru determinările de activitate serică, se utilizează metoda lui Wolf și colab. (756), modificată și simplificată ulterior de Forster și Jenny (192). Creșterea nivelului acestei enzime cu activitate serică foarte redusă este specifică leziunilor hepatice. Valorile de activitate din diferitele boli ale ficatului corespund, în mare măsură, celor ale sorbit-dehidrogenazei. Cifre înalte se găsesc în hepatită, în primele zile de la debutul icterului, în timp ce leziunile parenchimatose cronice hepatice și bolile căilor biliare, cu sau fără sindrom obstructiv extrahepatic, prezintă valori normale sau numai ușor crescute (89, 190, 192, 567, 637, 673, 756). S-a observat o activitate FFald ușor accentuată și în unele cazuri de coafectare a ficatului, în cadrul bolilor extrahepatice (192). Cercetările comparative ale lui Forster (190) pledează pentru faptul că determinarea FFald serice este ceva mai sensibilă pentru evidențierea unor leziuni hepatice ușoare, decât dozarea SDHS. Prima metodă este însă dezavantajată de prețul crescut al substratului (fructozo-1-fosfat) și de o tehnică mai dificilă.

Importanța determinării 1-FFald pentru diagnosticul clinic este, în general asemănătoare celei a SDH. În comparație cu GPT, are o specificitate hepatică mai crescută, dar este mai puțin sensibilă. Determinarea activității serice a FFald pentru completarea dozării GPT este de aceea necesară numai în cazuri foarte rare, în care dorim o finețe deosebită a testului enzimatic din punctul de vedere al specificității sale hepatice.

IZOCITRICODEHIDROGENAZA

Izocitricodehidrogenaza (ICDH) catalizează transformarea izocitratului în α -cetoglutarat. Drept acceptor de hidrogen servește în această reacție NADP. Wolfson și colab. (759) au determinat activitatea serică a ICDH cu ajutorul testului optic. Bell și Baron (54), ca și Taylor și Friedman (678) au descris metode colorimetrice. Activitatea serică a individului sănătos atinge aproximativ același nivel, ca și în cazul transaminazelor (626).

Cercetările clinice efectuate pînă în prezent (46, 125, 197, 251, 342, 351, 489, 499, 666, 741, 758) au arătat că activitatea serică a ICDH este foarte crescută în primele zile ale hepatitei acute; în unele cazuri s-au observat cifre depășind chiar de 80 de ori limitele normale (351). În leziunile parenchimatose cronice ale ficatului și în special în ciroză și afecțiunile hepatice maligne, fermentul crește doar moderat, nede-pășind de 2—5 ori valorile normale. Icterul mecanic prezintă cifre normale sau doar ocazional ușor crescute, situație întâlnită și în forme cu evoluție colostatică ale hepatitei (499).

În boli extrahepatice, cum ar fi infarctul miocardic (125, 351) sau emboliile pulmonare grave (355), s-au găsit câteodată valori serice ușor crescute ale ICDH, determinate, probabil, de o leziune hepatică secundară. Nu se poate preciza definitiv, pe baza cercetărilor de care dispunem până în prezent, dacă ICDH este un ferment strict „specific ficatului“. Gradientul de activitate ficat/musculatură atinge aproximativ 5:1 (623). Concentrația musculară a fermentului este deci relativ mare, fiind posibilă creșterea nivelului seric al ICDH după traumatisme musculare severe și infarcte miocardice întinse, în absența unor leziuni hepatice secundare. Variațiile de activitate observate în clinică în cazuri de infarct și care pot fi atribuite direct unei necroze miocardice nu sînt puse de obicei în evidență, deoarece apar foarte trecător, așa cum au demonstrat și cercetările experimentale.

Determinarea ICDH nu pare să prezinte, în general, avantaje deosebite din punctul de vedere al sensibilității și specificității sale referitoare la o leziune hepatică, în comparație cu SDH și FFALd: o sensibilitate mult mai mare decît ICDH au transaminazele (76, 125).

ORNITINCARBAMILTRANSFERAZA

Fermentul acesta (OCT) transferă, în cadrul ciclului ureogenetic, o grupă carbamilică pe molecula ornitinei, formînd citrulină. Pentru determinarea activității serice a OCT, au fost sugerate diferite metode. Dintre componentele reacției pot fi dozate fie bioxidul de carbon (554), cu ajutorul unei tehnici cu izotopi, fie amoniacul (36, 141 a, 554) sau citrulina, printr-o metodă colorimetrică (93). Activitatea OCT este de 10 ori mai mare în ficat decît la nivelul intestinului subțire și de peste 100 de ori mai mare față de celelalte organe (550). Această distribuție, permițînd supoziția unei specificități hepatice a fermentului, este confirmată de o serie de cercetări clinice (93, 472, 489, 492, 548, 551).

În hepatita epidemică se observă constant, în prima săptămîină de evoluție a bolii, valori serice ale OCT foarte ridicate; afecțiunile cronice și cele maligne ale ficatului, ca și icterul mecanic nu se însoțesc de obicei decît de creșteri discrete. În litiazele biliare asimptomatice, valorile sînt normale. O creștere ușoară a activității OCT în bolile extrahepatice a fost pusă, de obicei, în legătură cu afectarea secundară a ficatului; o excepție din acest punct de vedere o constituie enterita acută, la care se constată, în circa 30% din cazuri, creșteri ale OCT, determinate, probabil, în mod direct, de procesul inflamator intestinal (552). Activitatea serică a fermentului nu este influențată de efortul fizic intens sau de consumul de alcool (553).

După cercetările de care dispunem pînă în prezent pare problematică că OCT ar fi un indicator mai sensibil pentru leziunile ficatului, decît este GPT. Avantajului unei specificități hepatice mai ridicate i se opun dificultățile metodice mai mari. Considerăm că pentru diagnosticul clinic ne putem lipsi de determinarea OCT, dacă nu apar indicații speciale din celelalte examene.

Pe lângă acești fermenți, considerați, pe baza repartiției lor în organism și a datelor clinice, drept „specifici ficatului” în sens mai restrâns, ar mai putea fi utilizați în diagnosticul afecțiunilor hepatice, în unele cazuri, și o serie de alte enzime cu activitate serică; dintre acestea, vom prezenta 1,6-difosfofructaldolaza, leucinaminopeptidaza și chininooxidaza. Pentru acești fermenți dispunem deja de un număr mai mare de cercetări clinice, care permit o rezolvare, cel puțin preliminară, a problemei utilității lor diagnostice.

1,6-DIFOSFOFRUCTALDOLAZA

1,6-difosfofructaldolaza (DFAld), denumită în literatură de obicei doar *aldolază*, face parte dintre fermenții glicolitici, scindând fructozo-1,6-difosfatul în fosfodioxiacetonă și D-3-fosfogliceroaldehidă. Warburg și Christian au evidențiat pentru prima oară acest ferment în serul sobolanilor cu sarcom de tip Jensen (720). Sibley și Lehninger (652) au observat pentru prima dată, în cercetări clinice efectuate câțiva ani mai târziu, valori DFAld crescute în serul bolnavilor cu neoplasme. Activitatea serică poate fi determinată fie după metoda colorimetrică preconizată de Sibley și Lehninger (652) și modificată de Bruns (97, 104), constând în dozarea triozelor rezultate din fructozo-1,6-difosfat, sub forma derivaților lor 2,4-dinitrofenilhidrazinici, fie cu ajutorul testului optic.

Cercetări mai amănunțite cu privire la modificările activității serice a DFAld în diferite boli au fost întreprinse, pentru prima oară, de către Bruns (97, 102, 104), care a găsit, în hepatită, valori depășind în medie de 7—8 ori limitele normale; în icterul mecanic cifrele erau normale sau numai ușor crescute. Aceste constatări au fost confirmate ulterior în repetate rânduri (printre alții: 168, 636, 651). Semnificația testului DFAld pentru diagnosticul diferențial al icterelor este limitată însă, după cum s-a văzut, prin lipsa sa de sensibilitate și specificitate; valori ridicate au fost astfel descrise printre altele, în infarctul miocardic (95, 250, 512, 655, 710), în anemiile hemolitice (271), în anemia pernicioasă (265), în neoplasme (241, 651, 652, 741) și în distrofia musculară progresivă (153, 685). În diagnosticul afecțiunilor hepatice, determinarea transaminazelor este indiscutabil superioară dozării DFAld, în timp ce în infarctul miocardic și în anemii este de preferat testul, mai ușor de efectuat al dozării LDHS. O importanță mai mare prezintă astăzi determinarea DFAld doar în diagnosticul miopatiilor; dar și în acest domeniu există cercetări mai recente care indică obținerea unor rezultate mult mai bune cu ajutorul dozării creatinfosfokinazei (vezi p. 134). Dozarea de rutină a DFAld, pentru scopuri diagnostice clinice, nu pare să mai constituie astfel o necesitate.

LEUCINAMINOPEPTIDAZA

Leucinaminopeptidaza (LAP) este un ferment proteolitic, care digeră, după cît se cunoaşte pînă în prezent, peptidele ce conţin în moleculă, ca aminoacid terminal, L-leucina. Activitatea LAP a organelor şi serului nu pare a fi determinată de un ferment unitar, ci aparţine, probabil, unui amestec de di- şi polipeptidaze diferite (253, 718). Ca substrat pentru determinarea LAPS se foloseşte, pe lîngă L-leucilglicocol (182), în special L-leucil- β -naftilamida (225), ultima avînd o specificitate mai mare. Indicaţii metodice mai precise pentru determinarea activităţii serice a LAP pot fi găsite în lucrarea lui Göggel şi colab. (223), care au modificat metoda lui Goldbarg şi Rutenburg (225) cu L-leucil- β -naftilamidă. În studiile clinice apărute pînă în prezent se utilizează în special acest din urmă substrat, determinîndu-se, colorimetric, cantitatea de β -naftilamină eliberată enzimatic.

În primele cercetări clinice efectuate, Goldbarg şi colab. (225, 601) semnalează o creştere netă a activităţii LAP în serul bolnavilor cu tumori pancreatice. Speranţa, legată de aceste observaţii, de a cîştiga o metodă sensibilă şi specifică pentru diagnosticul precoce al proceselor pancreatice maligne nu a fost însă realizată.

Valori LAP crescute apar nu numai în cancerul de pancreas, ci şi în toate bolile hepatobiliare (21, 43, 86, 90, 179, 223, 294, 352, 354, 434 b, 462, 476 b, 523, 524, 754). Cifrele cele mai ridicate (pînă la de 5 ori limitele normale) au fost observate în toate cazurile prezentînd o colostază, independent de natura ei extra- sau intrahepatică (hepatită colostatică, metastaze ale ficatului). În hepatitele necomplicate şi în ciroza hepatică s-au constatat doar valori uşor crescute. O accentuare netă a activităţii serice LAP, în prezenţa unei tumori pancreatice, indică, de obicei, existenţa unor metastaze hepatice sau a unui icter mecanic.

Importanţa determinării LAP pentru diagnosticul proceselor pancreatice maligne este limitată şi de faptul că s-au observat valori serice crescute şi în unele cazuri de neoplasme fără participarea ficatului sau pancreasului (45, 87, 179, 223), în timp ce în fazele precoce ale tumorilor pancreatice apar cifre normale (21, 43, 247, 252, 352, 462). Müllner şi colab. (476 b) semnalează cazul unui bolnav cu un neoplasm de cap al pancreasului, care a prezentat la început valori LAP mult

crescute ; acestea au scăzut după coledocoduodenostomie, ajungând în 23 de zile la normal, deși tumoarea nu fusese îndepărtată.

În pancreatita acută se observă, de obicei, o creștere netă a activității fermentului (223, 354, 476 b), care depășește cu mai multe zile durata modificărilor amilazei. O mărire a activității serice a LAP s-a mai constatat, în sfârșit, în ultimele luni de sarcină (21, 225, 352), ea fiind mult crescută în special în sarcinile gemelare (642). Valori crescute se mai găsesc în urina (228, 601) sau lichidul de ascită (595) a circa 50 % din neoplazici. Cercetările lui Klaus (352) nu atribuie însă o importanță diagnostică determinării LAP în revărsatele seroaselor.

Activitatea serică a LAP și a fosfatazei alcaline se comportă, în general, în mod asemănător în afecțiunile icterice : valori foarte crescute ale ambilor fermenti sînt caracteristice pentru icterul mecanic, în timp ce în bolile hepatice acute și cronice modificările sînt doar puțin pronunțate. LAP pare însă un indicator mai sensibil pentru prezența unei colostaze, indiferent de natura ei extra- sau intrahepatică, decît fosfataza alcalină (43, 223). În hepatita pe cale de retrocedare, valorile LAP persistă crescute ceva mai mult timp decît cele ale transaminazelor (352).

Determinarea LAP pare să fie indicată și în diagnosticul metastazelor hepatice, în care valorile fermentului cresc mai precoce decît cele ale fosfatazei alcaline (434 b, 523, 524). Banks și colab. (43) au constatat că LAP este mai sensibilă decît celelalte metode clinice-biologice pentru evidențierea metastazierii hepatice, în faza precoce anicterică ; este drept însă că un nivel seric LAP normal nu exclude, cu certitudine, o astfel de complicație. Manning și Delp (434 b) au observat, la 7 din 29 de bolnavi cu metastaze hepatice, valori normale și la 15, cifre mult crescute. Comportarea activității serice a LAP în bolile osoase nu a fost încă studiată mai de aproape.

Se poate spune, în concluzie, că determinarea LAP constituie un indicator sensibil pentru o colostază, fără a fi specific pentru o afecțiune pancreatică. Pe baza datelor de care dispunem pînă în prezent, nu putem decide dacă testul LAP poate înlocui, în bolile hepatobiliare, dozarea fosfatazei alcaline.

CHININOXIDAZA

Baier indică o metodă pentru determinarea chininoxidazei serice, pe care o consideră drept test hepatic specific (30, 32). Valori net crescute au fost observate în hepatită, ciroza hepatică, ficatul de stază şi metastaze; în icterul mecanic însă, activitatea serică chininoxidazică este nulă sau doar foarte redusă (32, 206, 340, 582, 676). S-a arătat însă, între timp, că metoda mai sus menţionată nu dozează de fapt activitatea unui ferment, ci exprimă modificări ale proteinelor serice (108, 676).

ETEROGENITATEA ENZIMELOR ȘI IMPORTANȚA EI PENTRU DIAGNOSTICUL DE ORGAN

Evidențierea unei neomogenități structurale a anumitor fermenti oferă, în ultimul timp, noi posibilități de a atribui modificările activităților enzimactice serice unui anumit organ și de a stabili, deci, sediul bolii. Diferite metode au reușit să arate că o serie de fermenti, deși caracterizați unitar prin funcția lor catalitică specifică, sînt formați din mai multe fracțiuni, care se deosebesc prin proprietățile lor fizico-chimice, imunologice și kinetice. Markert și Møller (440) au propus, pentru diferitele fracțiuni ale unei enzime, termenul de „izocim”; în literatură s-a încetățenit însă, între timp, noțiunea de „izoenzimă”. Numărul și participarea procentuală a izoenzimelor la activitatea globală a unui ferment diferă nu numai de la specie la specie, dar și de la organ la organ; din acest punct de vedere, există diferențe mai mari între diversele organe ale unei anumite specii animale, decît între organele omologe ale diferitelor specii.

Deosebit de amănunțit a fost cercetată eterogenitatea *lacticodehidrogenazei*. Neilands (478, 479) a constatat, în 1952, că LDH cristalizată, obținută din inima de bovine, poate fi separată, electroforetic, în două fracțiuni. Cercetări ulterioare au dovedit că în organele mamiferelor se întîlnesc pînă la 5 fracțiuni protidice cu activitate LDH, deosebite prin mobilitatea lor electroforetică (69 a, 145, 514, 526, 527, 693, 704, 743, 744, 745). Fiecare dintre aceste izoenzyme catalizează, în mod reversibil, hidrogenarea acidului piruvic în acid lactic. Distribuția procentuală a activității LDH între diferitele izoenzyme („modelul de repartitie a izoenzimelor”) este foarte diferită de la organ la organ. Modelele diverselor organe, cum ar fi ficatul sau miocardul, se suprapun, în parte, foarte bine la diferitele specii de mamifere.

Peste 60% din activitatea LDH miocardică aparține fracțiunilor I și II, cu mobilitate anodică maximă, în timp ce în ficat predomină componenta V, cea mai lentă (fig. 35); repartitia acestor fracțiuni la nivelul creierului și al rinichiului este foarte asemănătoare miocardului, în timp ce proprietățile LDH din mușchii scheletici și epiderm corespund, în mare măsură, celor hepatice. În celelalte organe (cum ar

fi plămînul, splina, musculatura netedă, testiculul, ovarul, timusul, prostata, tiroida) predomină fracțiunile cu mobilitate electroforetică medie (516). La speciile de animale inferioare (pești, batracieni, reptile) s-au putut diferenția, prin electroforeză, numai 2 fracțiuni LDH (254, 744).

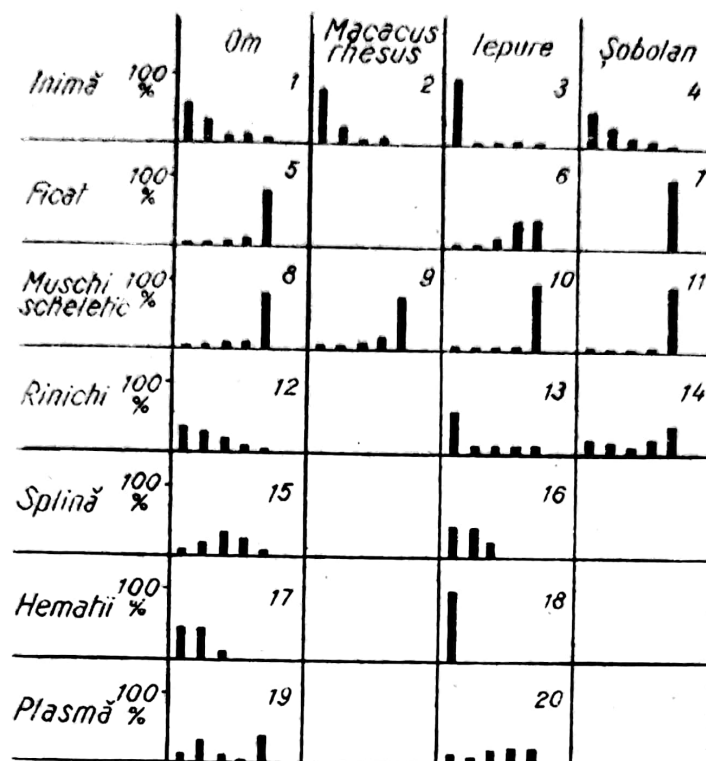


Fig. 35. — Diagrama electroforetică a lactico-dehidrogenazei din diferite organe, hematii și plasmă, la om, maimuța Rhesus, iepure și șobolan.

Fracțiunea cu mobilitate anodică maximă (I) este notată întotdeauna în partea stîngă a diagramei. Distanțele dintre diferitele fracțiuni au fost alese arbitrar, iar înălțimea coloanelor indică proporția aproximativă a componente respective în activitatea LDH totale a organului sau a plasmei. Diagramele 1—15 sînt reproduse după 744, iar graficele 16—20 după 526 și 784.

Evidențierea eterogenității de organ a LDH este posibilă nu numai prin metoda electroforetică, dar și cu ajutorul cromatografiei de coloană cu dietilaminoetil (DEAE)-celuloză (279, 283), prin tehnici imunologice (487, 526) și enzimokinetice (751 a), ca și pe baza testării capacității de inhibare a LDH prin diferiți analogi structurali ai NAD (331). Independent de metoda utilizată, au putut fi delimitate două tipuri de modele izoenzimice; *tipul miocardic* și *cel hepatic*.

Pe lângă însușirile electroforetice deja amintite (predominanța celor două fracțiuni cu mobilitate anodică maximă), LDH miocardică pre-

zintă și o afinitate puternică pentru DEAE-celuloză, este inhibată puternic de către sulfit¹, constanta Michaelis¹ pentru piruvat este mai joasă (527), iar pierderile de activitate la temperaturi înalte sînt relativ reduse (528). Tipul hepatic, conținînd fracțiuni LDH cu mobilitate electroforetică în domeniul γ , este caracterizat printr-o absorbție redusă de către celuloză, o constantă Michaelis mare, o stabilitate termică mică și o sensibilitate scăzută la inhibiția prin sulfit.

În afară de LDH s-au dovedit neomogeni, din punct de vedere structural, și o serie de alți fermenți tisulari, fapt demonstrat de cercetări electroforetice, cromatografice și de kinetică enzimatică. Printre aceștia cităm: MDH (236, 440, 693, 703), GOT (83, 183), LCDH (693), α -glicerofosfatdehidrogenaza (693), glutamodehidrogenaza (266 a), glucozo-6-fosfatdehidrogenaza (83 a, 693), enolaza (86 a, 434), dezoxiribonucleaza (51 a) și fosfataza alcalină (475, 475 a, 614). La unii dintre acești fermenți există relații între izoenzimele diferențiabile electroforetic și localizarea lor în celulă. Frațiunea cu mobilitatea electroforetică minimă a MDH extrasă din inimă de bovine (237) și a GOT provenită din ficatul de șobolan (83) este localizată la nivelul mitocondriei, în timp ce fracțiunea cu mobilitate maximă apare în fracțiunea citoplasmică, nes-structurată.

Din punctul de vedere al diagnosticului clinic, este deosebit de important dacă enzimele dozate în ser au aceleași proprietăți electroforetice, cromatografice și kinetice, ca și fermenții celulari corespunzători. Se știe de mai mult timp — și faptul a fost utilizat practic — de existența a doi fermenți cu activitate fosfatazică, diferențiați prin poziția optimului lor de activitate în zona alcalină, respectiv acidă a pH-ului. S-a demonstrat, între timp, că fosfataza alcalină este formată din mai multe fracțiuni, cu proprietăți electroforetice (130 a, 338, 359, 368, 397, 589 a, 612 a) și imunologice (615) diferite. În afecțiunile hepatobiliare crește în special activitatea fracțiunii fosfatazice care migrează în domeniul α -globulinelor, în timp ce în afecțiunile osoase, urcă proporția fracțiunile cu localizare β - și γ -globulinică.

★

Rezultate deosebit de importante, din punct de vedere clinic, au fost obținute prin diferențierea electroforetică și cromatografică a LDHS.

Sayre și Hill (611), ca și Vesell și Bearn (702) au observat, în 1957, că activitatea LDHS se distribuie pe trei fracțiuni, separabile electroforetic. Ameliorările tehnice au permis diferențierea a 5 fracțiuni serice cu activitate LDH, corespunzător datelor obținute pentru fermentul din organe. Separarea electroforetică a LDH a fost realizată pe amidon (440, 562, 703, 704, 770, 783, 787, 808), pe gel de agar (68, 266 b, 747, 748, 748 a, 749), pe folii de membrană (755) și pe hîrtie (170, 288,

¹ Parametru al cineticii enzimatică, egal cu aceea concentrație a substratului, pentru care viteza reacției, catalizată de fermentul respectiv, atinge 50% din valoarea maximă posibilă (Nota trad.).

289, 611). Eterogenitatea LDHS a putut fi demonstrată și cu ajutorul metodelor cromatografice (283, 284), imunologice (487), și de kinetică enzimatică, prin determinarea constantei Michaelis pentru acid piruvic (13, 279, 280, 527, 622), ca și prin aprecierea gradului de inhibiție a enzimelor prin analogi ai NAD.

Nu s-au întreprins încă cercetări sistematice asupra comportării izoenzimelor LDHS în diferitele boli, în care se întâlnește o creștere a activității acestui ferment. Datele izolate de care dispunem până în prezent ne indică însă că există relații — în parte destul de strânse — între modificarea repartiției izoenzimelor în ser și modelul corespunzător al organului afectat. Acest din urmă model se suprapune, în anumite boli, pe structura serică a izoenzimelor, modificînd-o în mod caracteristic. Determinarea repartiției serice oferă în acest caz indicii importante pentru diagnosticul de organ.

În *infarctul miocardic*, de exemplu, proteinele LDHS aparțin aproape exclusiv domeniului celor două fracțiuni cu mobilitate electroforetică înaltă (68, 266 b, 279, 562, 703, 749, 783, 787, 808), care reprezintă și componenta cea mai importantă a LDH miocardice (fig. 35). În *hepatită* însă, corespunzător distribuției izoenzimelor LDH la nivelul ficatului, activitatea LDHS este deplasată în special în teritoriul γ -globulinelor (68, 704, 749, 755, 787, 808). Prin analogie cu rezultatul fracționării cromatografice a LDH de organ, s-a putut demonstra și în ser că în infarctul miocardic se adsoarbe, de către DEAE-celuloză, un procent ridicat al LDHS, în timp ce la bolnavii cu hepatită, celuloza fixează numai o mică proporție a fermentului (283). Indicii ale unei origini diferite a LDHS din bolile hepatice față de cele musculare (161) rezultă și din folosirea metodei lui Kaplan (331), bazată pe saturarea LDH prin diferiți analogi ai NAD.

Modificările modelului izoenzimatic al LDH în *bolile de sînge* au fost cercetate, pînă în prezent, numai în cazuri izolate. În anemia pernicioasă (68, 266 b, 694) și anemiile hemolitice (266 b, 755) s-a observat o creștere de activitate în domeniul ambelor fracțiuni LDH cu mobilitate electroforetică înaltă; se pare că hematiile constituie în aceste două forme de anemie o sursă importantă pentru LDHS, deoarece peste 60% din LDH eritocitară aparține fracțiunilor I și II (516, 526). Cercetări cromatografice, efectuate în anemia pernicioasă, au arătat de asemenea o concordanță accentuată a modelului izoenzimatic eritocitar și seric (283). În serul leucemicilor s-a găsit o creștere predominantă a fracțiunilor cu mobilitate electro-

foretică medie (289, 694 a, 704, 770, 808); modelul izoenzimatic al LDH leucocitare se bazează pe o distribuție similară (704).

Tumorile maligne nu prezintă un tablou unitar al modelului de repartitie serică a LDH. În timp ce în țesutul tumoral (516, 770) și în revărsatele pleurale maligne (562 a) predomină fracțiunile III și V, cu mobilitatea electroforetică redusă, datele obținute pe serul neoplazicilor sînt foarte variabile (68, 289, 748, 808). În cazurile examinate pînă în prezent, maximul de activitate LDH apare, de cele mai multe ori, în domeniul componentelor rapide I și III. Creșterea fracțiunii I a fost deosebit de pronunțată într-un teratom de ovar degenerat (808) și la un seminom mestatazat (266 b). Am putut observa, la un bolnav în vîrstă de 38 de ani, cu o metastază retroperitoneală de seminom, o adsorbție foarte pronunțată pe DEAE-celuloză (80—90%) a LDHS mult crescute; această constatare pledează și ea pentru predominanța fracțiunii I în seminom. În alte neoplasme s-au găsit valori de adsorbție variind între 40 și 70% (vezi p. 41). Se poate afirma, în concluzie, că determinarea izoenzimelor LDH nu are o importanță esențială în cazul neoplaziilor, cu excepția formelor rare mai sus menționate.

În *distrofia musculară progresivă* (Erb) s-a observat o creștere a fracțiunilor I și III ale LDHS (562, 748 a). Întrucît în mușchiul scheletic predomină fracțiunea V (fig. 35), deplasarea aceasta a modelului seric LDH, în favoarea fracțiunilor cu mobilitate ridicată, nu a putut fi lămurită din primul moment. Între timp a reieșit însă, din cercetări efectuate pe țesuturi (748 a), că în distrofia musculară există o creștere puternică a fracțiunilor I și III la nivelul musculaturii scheletice, în timp ce fracțiunea V, care predomină în mod normal, nu participă decît cu 10% la activitatea LDH totale.

Din datele de mai sus, rezultă că stabilirea modelului izoenzimatic al LDHS întregește, în multe cazuri, dozarea activității globale și poate oferi indicii valoroase pentru diagnosticul de organ. Metoda electroforetică se izbește însă de un cost și dificultăți tehnice relativ importante (consum destul de mare de NADH_2 pentru identificarea componentelor LDH); utilizarea ei ca mijloc de rutină pentru fracționarea LDH este deci greu realizabilă. Același lucru este valabil și pentru metodele imunologice și enzimokinetice. Metoda cromatografică, indicată de Hess (284), poate fi folosită însă și în laboratoarele mai mici, fără a prezenta dificultăți deosebite; experiența noastră personală ne indică valoarea acestui test, în special în diagnosticul infarctului miocardic și în diferențierea acestuia

de o embolie pulmonară, un șoc sever sau o insuficiență cardiacă acută (vezi p. 41 și p. 48).

Pe lângă fosfataza alcalină și LDH au mai fost examinați, în ultimul timp, din punctul de vedere al proprietăților lor electroforetice, și o serie de alți fermenti. Au putut astfel fi separați în două sau mai multe fracțiuni enzime ca : GOT (23, 169, 183, 185, 245, 272, 536, 644, 649, 679 a), MDH (170, 703, 787), DFA (679 a), colinesteraza (56 a) și LAP (162, 367). GPTS prezintă, din contra, o migrație electroforetică unitară (183, 272, 536). Eterogenitatea LAPS a putut fi demonstrată și cu ajutorul metodelor cromatografice (146). Aceste separări ale fermentilor serici nu au însă, pînă în prezent, o utilizare în diagnosticul clinic.



Cauza și semnificația biologică a fenomenului eterogenității enzimatică sînt încă în mare măsură nelămurite. La unele din rezultatele menționate în prezenta lucrare, nu pot fi excluse, cu certitudine, artefacte în decursul separării. În ceea ce privește LDH, Wieland și colab. au demonstrat că produsele de hidroliză triptică ale diferitelor fracțiuni LDH nu sînt identice (746) și că există diferențe în echipamentul lor aminoacidic de bază (743 a). Proprietățile enzimokinetice diferite ale fracțiunilor LDH indică și ele prezența unor deosebiri în treptele de structură mai intimă a constituției fermentului (283).

În problema semnificației biologice a eterogenității LDH, au fost comunicate cîteva constatări interesante de către Pfeleiderer și Wachsmuth (515, 516), autori care semnalează relațiile dintre modelul izoenzimatic al unui organ și *procesele metabolice*. Astfel, în faza precoce a dezvoltării embrionare, LDH apare în organe aproape predominant numai sub forma fracțiunii III, cu mobilitate electroforetică medie. Modelul izoenzimatic tipic de organ se formează de abia o dată cu maturarea progresivă a organismului, diferențierea fiind, de obicei, încheiată imediat după naștere.

Pe baza modelului de distribuție a LDH, putem împărți diferitele organe în 3 grupe : în prima din ele (maximum de activitate LDH în fracțiunile I și II, cu mobilitate electroforetică mare) se încadrează miocardul, rinichiul, și creierul, toate organe cu o mare necesitate de oxigen ; în grupa a III-a (maximum de activitate LDH în fracțiunea V) sînt incluse organe ca mușchiul scheletic sau epidermul, la care necesitățile energetice sînt acoperite în special pe cale anaerobă. Grupa a II-a cuprinde celelalte organe care au o poziție medie, atît din punctul de vedere al modelului izoenzimatic, cît și al proceselor metabolice. Tesuturile degenerate malign prezintă o deplasare a maximumului de activitate LDH către fracțiunile IV și V, modelul de repartitie corespunzînd deci organelor cu metabolism predominant anaerob.

Aceste relații, stabilite de Pfeleiderer și Wachsmuth, între modelul de repartitie LDH și metabolism au putut fi puse în evidență în toate organele examinate, cu excepția ficatului și a hematilor.

DESPRE PATOGENIA MODIFICĂRII ACTIVITĂȚII ENZIMATICE SERICE



OBSERVAȚII GENERALE PRELIMINARE

În capitolele precedente au fost discutate, din diferite puncte de vedere, problemele de patogenie. Aici dorim să prezentăm o privire de ansamblu asupra factorilor care influențează activitatea serică a enzimelor. În cadrul lucrării noastre, care pune pe prim plan punctul de vedere al diagnosticului clinic, pot fi menționate, desigur, numai câteva din problemele cu o importanță mai deosebită. Un răspuns mai complet poate fi găsit în monografia, de curînd apărută, a lui Hess (278).

Am mai arătat, pe scurt, și în introducere că LDH și transaminazele, ca și majoritatea celorlalți fermenți din tabelele II și V intervin în metabolismul intermediar, ca așa-numite enzime ale lanțurilor metabolice principale. Ele catalizează, pe diferite căi și cicluri ale metabolismului (glicoliză, ciclu Krebs și sunt pentozofosforic), reacții intermediare importante pentru catabolizarea și transformarea substanțelor organismului. Apoproteinele respective sînt concentrate în celule — sediul activității lor — iar gradientul dintre spațiile intra- și extracelulare, respectiv plasmă, variază între $1:10^2$ și $1:10^5$ (280). Proteinele enzimelor liniilor metabolice principale, evidențiabile în plasmă, provin din țesuturile organismului. Nivelul de activitate plasmatică este influențat, în primul rînd, de doi factori : de mărimea și viteza trecerii enzimei din celule în plasmă și de importanța dispariției fermentului în și din plasmă. Mai înainte de a discuta mai pe larg mecanismul acestor procese, am dori să spunem câteva cuvinte despre intervenția activatorilor și inhibitorilor, întrucît modificările concentrației lor pot influența, de asemenea, și activitatea enzimatică serică.

INFLUENȚA ACTIVATORILOR, ÎN SPECIAL A COFERMENȚILOR, ȘI A INHIBITORILOR ASUPRA ACTIVITĂȚII ENZIMATICE SERICE

Spre deosebire de majoritatea examenelor chimice uzuale ale sîngelui, determinările enzimologice nu necesită măsurări de greutate sau concentrație, ci dozează activități (cantitatea de substrat transformată într-o unitate de timp). Activitatea unui ferment nu depinde numai de concentrația sa plasmatică, ci poate fi influențată și de prezența unor substanțe activante sau inhibitoare. Cu metodele de determinare de care dispunem astăzi nu putem încă stabili dacă o creștere de activitate provine din ridicarea concentrației plasmatice a proteinei enzimactice, ori dacă s-a modificat numai cantitatea substanței care activează sau blochează viteza de metabolizare a substratului.

Nu dispunem încă în prezent de cercetări sistematice cu privire la problema unei activări sau inhibiții a fermentilor intravasculari, în diferite condiții patologice. În hepatită nu pare să joace un rol esențial activarea transaminazelor sau a LDHS. După introducerea în serul hepaticilor a unor fermenti foarte bine purificați (LDH, GOT, GPT), obținuți din ficat de iepure, activitatea globală corespunde, în cadrul limitelor de eroare metodică, cu valorile obținute, prin adunarea cifrelor de activitate a serului respectiv și a preparatului enzimatic adăugat ulterior (10). Glutathionreductaza NADH₂-dependentă prezintă însă, în cursul evoluției unei hepatite, modificări bruște ale activității serice, care ar putea fi determinate de variațiile concentrației unei substanțe cu acțiune inhibitoare (297). În majoritatea bolilor, însă, problema influențelor eventualilor activatori și inhibitori asupra activității serice a fermentilor nu este încă lămurită. Pînă în prezent a fost studiată, în mod amănunțit, numai problema activării transaminazelor prin piridoxal-5-fosfat (vitamină B₆).

Piridoxal-5-fosfatul este cofermentul reacțiilor de transaminare catalizate de GOT (42, 454, 455) și GPT (235). Relațiile strînse dintre vitamina B₆ și transaminaze explică o serie de date clinice și experimentale. În ficatul șobolanilor, hrăniți cu o alimentație carentată în vitamină B₆, se constată o reducere a activității GOT (112, 452, 679) și în special a GPT (112, 452, 679), reversibilă prin administrarea piridoxinei. Diminuări ale activității transaminazice au putut fi observate și în serul persoanelor (26) sau al animalelor (25, 26, 92, 695), după o alimentație carentată de mai multe săptămîni. Aportul de vitamine norma-

lizează valorile în câteva zile (26). La omul sănătos (443) și în special mai în vîrstă (539), ca și la femeile gravide (220), valorile GOTS cresc după suplimentarea unor cantități de vitamină B₆.

La tuberculoși tratați cu hidrazidă izonicotinică (HIN), deficitul de vitamină B₆ poate fi evidențiat, cu maximă specificitate și sensibilitate, prin determinarea activității GOT a sîngelui total, hemolizat (77 a, 78, 608). La circa 5 săptămîni de la începerea tratamentului, valorile GOT ale hemolizatului scad, fără a se modifica cifrele corespunzătoare ale activității serice; proba de încărcare cu triptofan nu poate decela, în această fază, deficitul de piridoxină. Administrarea preparatelor acestei vitamine, dar nu și a altora, duce la o normalizare rapidă a nivelului GOT, la bolnavii tratați cu HIN. După cercetările lui Bonstein și colab. (77 a) este suficient un aport zilnic de 2,5 mg piridoxină, pentru a compensa acțiunea unei doze zilnice de 600 mg HIN asupra nivelului GOT al sîngelui total. Kohn și colab. (356) au observat scăderea valorilor GPTS, sub limita dozabilității, la o bolnavă tratată cu HIN, la care apăruse o anemie acroestică; administrarea de vitamină B₆ a dus la normalizarea, paralelă, a modificărilor hematologice și a valorilor de activitate GPT.

Modificările activității transaminazice s-au evidențiat în toate observațiile clinice și experimentale mai sus prezentate de abia după mai multe săptămîni de carență vitaminică. Este puțin probabil, de aceea, ca variațiile mici ale concentrației piridoxinei serice să poată juca un rol în apariția unor variații pronunțate și rapid progresive ale nivelului transaminazelor, cum se întîlnesc, de exemplu, după un infarct miocardic sau o afecțiune hepatică.

În unele seruri s-a putut evidenția, *in vitro*, o creștere a activității GOT după adăugarea unei cantități de piridoxal-5-fosfat (10, 160, 769, 802). Pentru atingerea acestui efect sînt însă necesare concentrații ale vitaminei care depășesc de peste 100 de ori nivelul seric normal: cel puțin 25 γ /ml ser (10), față de circa, 1,0—1,6 γ /100 ml (443, 711). Totodată, nu a putut fi exclusă, cu certitudine, posibilitatea activării GOT — observată astfel *in vitro* — printr-o substituție neenzimatică între acidul aspartic și piridoxal-5-fosfat (628). Activitatea GPTS nu este modificată prin adăugarea acestei vitamine (10, 339).

DESPRE PATOGENIA TRANSFERULUI ENZIMELOR DIN ORGANE ÎN PLASMĂ

Sub impresia primelor observații clinice asupra modificărilor activității enzimatică după infarctul miocardic, s-a admis, la început, în mod general, că apoproteina, evidențiată în ser, provine din celulele necrozate ale mușchiului inimii. După această „teorie a necrozei” trebuie acceptată, ca o condiție esențială, prezența unei leziuni celulare ireversibile și exprimate histologic, cu distrugerea membranei, care să ducă la ieșirea fermentilor în plasmă.

O serie de date experimentale au părut să confirme, la început, această ipoteză. Astfel, după realizarea unui infarct prin ocluzia unei artere coronare, s-au observat creșteri ale activității serice a unor enzime ca : LDH (493, 544, 599, 671), GOT (6, 61, 111, 129, 401, 486, 493, 494, 496, 544, 598, 599), GPT (129, 486, 493, 599), aldolaza (61, 111, 425, 655, 710), MDH (61, 655), fosfohexozoizomeraza (61, 655) și izocitricodehidrogenaza (671). După infarct, s-au găsit, de obicei, în sinusul coronar, valori de activitate mai ridicate decât în vasele periferice (486, 493, 599, 671). Pentru creșterea activității enzimactice la nivelul sinusului coronarian, ca și pentru apariția modificărilor histologice ale fibrelor miocardice este necesară însă o durată de cel puțin 20 de minute a menținerii ligaturii pe arteră (318, 610); dacă timpul este mai scurt, nu se pot constata nici creșteri enzimactice și nici semne lezionale morfologice. Activitatea tisulară a fermentilor respectivi scade în teritoriile musculare infarctizate la 20—50% din valorile inițiale (317, 401, 458, 486, 493, 544, 599, 710), fenomen deosebit de pronunțat în special în primele 24—48 de ore de la ligatura coronariană (486, 599), adică într-un moment în care activitatea serică crește, atingând un maximum.

O reducere a activității GOT la nivelul zonelor de miocard infarctizate a putut fi pusă în evidență și la om (232 a). S-au observat anumite relații între dimensiunile leziunii și nivelul valorilor GOTS, cifrele mai ridicate fiind întâlnite în special în infarctele întinse (6, 486, 493, 598, 599, 710). Calcule aproximative efectuate în astfel de cazuri au arătat că GOT se găsește într-o concentrație suficient de înaltă în teritoriile lezate, pentru a explica creșterea activității serice după un infarct miocardic (96, 380).

Ipoteza necrozei explică o mare parte a datelor clinice și experimentale observate după o ocluzie coronariană. Există însă o serie de alte constatări, referitoare la procesele schimbului de apoproteină între spațiul intra- și extracelular, care sînt în discordanță cu presupunerea că necroza tisulară constituie condiția esențială pentru modificarea activității serice a fermentilor celulari. De aici, necesitatea căutării și a altor posibilități explicative, mai ales că o serie de cercetări efectuate între timp indică posibilitatea unui schimb de apoproteină prin membranele celulare, evoluînd, în condiții normale și patologice, după principii identice tuturor fenomenelor de transport prin membranele animale.

Producerea și întreținerea structurilor celulare sînt posibile numai în cazul desfășurării netulburate a tuturor proceselor metabolice, care asigură formarea și transmiterea energiei. O structură celulară intactă este o condiție necesară pentru menținerea unui gradient de concentrație înalt între interiorul și exteriorul ei. Prelevarea dinafară a unor substanțe și concentrarea lor în celule — fenomen denumit și „transport activ” — necesită energie, la fel ca și menținerea integrității structurilor de membrană (481). Cercetări experimentale au arătat că orice reducere a proceselor metabolice energetice — de exemplu prin întreruperea aportului de oxigen sau prin blocarea, cu toxice metabolice, a unor enzime — duce la tulburarea transportului activ al aminoacizilor (122). Sensibilitatea deosebită a acestui mecanism la intoxicația cu dinitrofenol ne indică faptul că, pentru menținerea activității membranei celulare și a gradientilor de concentrație, intervin, ca sursă de energie, grupările fosfatice special înzestrate din acest punct de vedere (751).

Principiile transportului activ și ale funcției de membrană nu sînt valabile numai pentru substanțe cu molecule mici, cum ar fi ionii, glucoza sau aminoacizii. O serie de date indică, în plus, că și macromoleculele proteinelor pot trece prin membranele celulare, fără o hidroliză prealabilă (52, 418, 579, 792), concentrîndu-se și fiind depozitate în interiorul celulei (17). Legile schimbului de apoproteină între spațiul intra- și extracelular, ca parte specială a problemei transportului proteinic prin membranele celulare, au fost cercetate mai amănunțit, în primul rînd, de către Zierler și colab. (799, 800, 801). Acești autori au arătat că incubarea celulelor musculare izolate, duce la eliberarea aldolazei în mediul în care sînt menținute. Viteza trecerii fermentului din interiorul celulei în spațiul extracelular a putut fi sporită printr-o serie de intervenții care influențează metabolismul energetic al fibrei musculare. Concentrația extracelulară a aldolazei crește în special în hipoxie sau în carența de glucoză, ca și sub acțiunea toxicele metabolice (iodoacetat, dinitrofenol, cianură). În mușchiul în activitate, s-a putut constata o scădere a conținutului aldolazic, permeabilitatea membranei fiind crescută imediat după efort.

În completarea acestor date, Sibley a arătat că lipsa de oxigen sau de glucoză are o acțiune diferită asupra permeabilității de membrană a celulelor hepatice și tumorale (651).

O reducere a aportului glucidic duce la accelerarea eliberării aldolazei din celulele tumorale, care își acoperă necesitățile energetice predominant prin glicoliză anaerobă; acest fenomen apare mai puțin pronunțat în cazul hipoxiei, în timp ce la celula hepatică, al cărei metabolism este în special aerob, situația este inversă, hipoxia ducând la o creștere foarte pronunțată a permeabilității de membrană pentru aldolază.

Sensibilitatea structurilor de membrană față de tulburarea producerii de energie reiese și din cercetările lui Warburg (721, 722), ca și ale lui Wu și Eacker (786), care au determinat cantitatea de aldolază eliberată din celulele tumorale, în diferite condiții. Acestea pun în libertate în mediul în care se află, pe lângă aldolază, și LDH (468, 781). Rezultate asemănătoare au fost comunicate și pentru cele două transaminaze la nivelul mușchiului (542) și al hepatocitelor (269, 270, 626, 782).

Cercetările de mai sus, efectuate pe celule izolate, nu dovedesc încă, în mod absolut cert, că apoproteina poate trece bariera celulară intactă. Ele arată însă, fără discuție, că alterarea metabolismului energetic crește permeabilitatea membranelor celulare, permițând eliberarea proteinelor enzimaticice. O altă serie de studii au arătat, în ultimii ani, în completarea celor de mai sus, că și organismul intact răspunde la toate excitațiile și leziunile care determină o tulburare a energiei celulare, printr-o creștere a eliberării de enzime. În concordanță cu rezultatele lui Zierler obținute pe mușchiul izolat în acțiune (800), s-a constatat și la om o ridicare a nivelului seric al fermentilor celulari, după un efort fizic intens (561, 621). La șobolani se observă o creștere puternică a activității serice a transaminazelor și fermentilor glicolitici, după administrarea, intraperitoneală, a substanțelor care blochează diferitele etape metabolice (99).

Inhibarea oxidării biologice pare să fie și cauza unei eliberări crescute a fermentilor celulari în torentul circulator, în condiții atât de diferite, cum ar fi hipoxia (22, 256, 286, 520), hipotermia (67), șocul (705, 706), colapsul ortostatic (256), staza de scurtă durată de la nivelul unui braț (282) și reducerea irigației hepatice (175, 447). Când examenele histologice efectuate în aceste cazuri arătau prezența unor necroze celulare, creșterea activității enzimaticice serice apărea, de obicei, înaintea primelor semne morfologice. Din leziunile hepatice experimentale (559), ca și din observația clinică a unor bolnavi cu icter clorpromazinic (648) a rezultat același decalaj temporar dintre tabloul enzimologic și leziunile celulare evidente histologic.

Pe baza acestor date experimentale și clinice trebuie să luăm în considerare, când discutăm relațiile dintre fermenții organului și cei din plasmă, următoarele elemente :

1. Toate procesele care tulbură metabolismul energetic pot duce la o creștere a permeabilității membranelor celulare și, de aici, la o eliberare a fermenților celulari în torentul circulator.

2. Leziunile ușoare, care influențează numai trecător metabolismul celular și funcția de membrană, pot să determine, de asemenea, o trecere a fermenților cu localizare intracelulară în spațiul extracelular.

3. Eliberarea fermenților nu este deci legată de prezența unor alterări ireversibile, evidențiate morfologic, ale structurii celulare, în sensul unei necroze.

4. Tulburările metabolismului celular pot fi deci decelate mai devreme și cu o sensibilitate mai mare, pe baza creșterii activităților enzimactice serice, decât cu ajutorul tabloului histologic, observat cu microscopul optic.

Pentru trecerea fermenților celulari în plasmă în condiții fiziologice, adică prin membrane intacte, pledează și prezența unei serii de enzime ale lanțurilor metabolice principale, în serul indivizilor sănătoși, în repaus. Eritrocateriza fiziologică, distrugând celule deosebit de bogate în fermenți glicolitici, constituie, probabil, una din sursele apo-proteinelor din serul normal. Activitatea LDH este mai mare în sângele venei splenice, decât la nivelul inimii sau carotidei (293).

Hematiile nu constituie însă, cu siguranță, singura sursă a fermenților plasmatici. Diferențierea electroforetică a LDH din serul normal nu arată numai prezența fracțiunilor eritrocitare ale acesteia, dar și a unor componente cu activitate LDH, a căror viteză de migrare corespunde fracțiunilor musculare sau hepatice (vezi fig. 35). Unii din fermenții cu activitate serică, cum ar fi creatinfosfokinaza și GPT, nici nu se întâlnesc în eritrocite, decât cel mult în concentrații foarte reduse. Prima dintre aceste enzime apare în ser din musculatură, cea de a doua provine, probabil, în special din ficat; valorile GPT sînt mai mari în venele suprahepatice, decât în artera femurală. Problema originii fermenților serici, la individul normal, nu poate fi deci rezolvată decât diferit, de la ferment la ferment.



Alte date importante cu privire la interrelațiile patologice, dintre enzimele de organ și cele din ser au fost obținute pe baza comparării modelelor enzimactice ale acestora. Dacă ar fi exactă presupunerea că proteinele enzimactice, care apar în cantitate crescută în serul unui bolnav, provin, exclusiv, din teritorii tisulare necrozate, ar trebui ca fermentul să ajungă

cel puțin la un nivel apropiat de concentrația organului lezat. Constituția enzimatică a serului ar trebui deci să corespundă, oarecum, celei a organului respectiv. Astfel de rezultate sînt însă în general rare și se limitează numai la unii fermenți de organ sau din ser.

O corelație bună se observă astfel pentru LDH și cele 2 transaminaze în *infarctul miocardic*. Ocluzia coronariană experimentală sau infarctul uman duc la imprimarea modelului enzimatic al mușchiului cardiac pe tabloul seric normal. În intoxicația experimentală cu tetraclorură de carbon (410, 641) și după intoxicația acută cu alcool (410), creșterea relativă a LDH, aldolazei și transaminazelor serice corespunde repartției acestor enzime la nivelul ficatului.

În majoritatea condițiilor clinice și experimentale, modelul enzimatic al serului nu realizează perfect distribuția din organul bolnav. Astfel, după implantarea la șobolan a unei tumori, activitatea serică a fosfohexozoizomerazei crește mult mai pronunțat decît nivelul LDH, deși valorile ambilor fermenți nu se deosebesc mult în țesutul tumoral (75).

Discrepanța dintre modelul enzimatic seric și cel de organ este deosebit de pronunțată în cazul *hepatitei*. Procesul inflamator duce la modificarea apreciabilă a modelului enzimatic normal al ficatului (626, 628), stabilit de Schmidt și colab. (623, 624, 628), pentru 17 fermenți. Activitatea unei serii de enzime ca SDH, aldolaza, GPT, FFald, alcooldehidrogenaza, glutamodehidrogenaza, α -glicerofosfatdehidrogenaza scade, în timp ce nivelul hepatic al GOT, LDH, ICDH, MDH, hexokinazei, piruvatkinazei și enolazei nu se modifică. Valori crescute au prezentat și cei doi fermenți ai șuntului pentozic (glucozo-6-fosfatdehidrogenaza și 6-fosfogluconatdehidrogenaza). Dintre fermenții ale căror modificări de activitate serică, în hepatită, au fost discutate în amănunt în capitolele precedente, se observă o diminuare a concentrațiilor hepatice, corespunzînd unui nivel seric înalt, numai pentru GPT, aldolază și cele două enzime specifice ficatului, SDH și FFald. Activitatea hepatică a GOT, LDH și ICDH nu se modifică, deși și acești fermenți apar mult crescuți în serul hepatiticilor. Invers, accentuării nete a nivelului hepatic al glucozo-6-fosfatdehidrogenazei și 6-fosfogluconatdehidrogenazei nu îi corespund modificări, în același sens, ale activității serice.

Aceste date sînt în discordanță cu noțiunea că țesutul distrus în hepatita acută eliberează în torentul circulator

întregul său echipament enzimatic. În cadrul reacțiilor celulare determinate de agenții acestei boli, se ajunge, într-adevăr, la alterări ale metabolismului local și la tulburări de permeabilitate; acestea se exprimă în tabloul electronoptic prin modificări la nivelul nucleolilor și al mitocondriilor (106) și sub forma unor defecte parcelare ale membranelor celulare, încă din primele zile ale bolii (132, 296). Funcția selectivă și concentrantă a membranelor rămâne însă parțial integră, celula pierzându-și numai o parte a conținutului ei enzimatic; gradul ieșirii în spațiul extracelular este foarte variabil de la ferment la ferment și nu depinde de gradientul de concentrație ficat/ser.

Factorii individuali care determină viteza diferită de eliberare a fermentilor celulari sînt încă, în mare parte, necunoscuți. Pe lângă greutatea și structura moleculară, intervine, poate, și topografia celulară a fermentilor. GPT, a cărei activitate serică este deosebit de crescută în hepatită, se localizează în spațiul citoplasmic al celulelor, în timp ce aproximativ 40% din GOT se fixează pe mitocondrii (623 a, 630). Hepatocitele intacte izolate eliberează, în cîteva minute, o mare parte a GPT în mediul de suspensie, pe cînd GOT nu trece, în aceste condiții experimentale, prin membrana celulară (267, 269, 270). Glutamodehidrogenaza, ferment cu localizare mitocondrială, apare, de regulă, în ser numai în formele severe de hepatită (623 b), deși se poate observa și în icterul mecanic o creștere de scurtă durată și relativ ridicată a activității sale serice (621); cauza acestui din urmă fenomen nu este încă explicată. Rezultatele de mai sus ne arată, totuși, că relațiile dintre localizarea intracelulară a unui ferment și viteza eliberării sale în mediu, au o natură foarte complexă. În stadiul actual al cunoștințelor noastre nu este posibil să stabilim — pe baza unei modificări de activitate serică, observată la patul bolnavului, a unuia sau mai multor fermenti — prezența unor anumite tulburări metabolice sau localizarea enzimei în celulă.

Nu cunoaștem încă gradul în care creșterea sintezei unuia sau mai multor fermenti, la nivelul celulelor suferinde, contribuie, în unele cazuri, la modificarea modelului enzimatic. Hauss și colab. au constatat, experimental, o creștere a activității hepatice a LDH după diferiți excitanți infecțioși și toxici (258). În hepatita epidemică nu poate fi exclusă, cu desăvîrșire, posibilitatea unei neoproducții excesive a transaminazelor la nivelul ficatului, deoarece activitatea hepatică a GOT nu se reduce, iar GPT scade foarte puțin (626), deși nivelul lor seric, mult crescut, persistă adesea, timp de mai multe săptămîni. Celula hepatică ar putea să compenseze, cel puțin parțial, prin activarea reacțiilor de transaminare, o reducere a formării de energie, determinată de tulburarea altor căi metabolice.

Este interesant din acest punct de vedere faptul că există, probabil, relații foarte strînse între activitatea transaminazică a ficatului și direcția metabolismului protidic. O creștere a activității GPT și, în parte, și a GOT a putut fi observată în diferite condiții experimentale, care duc la o activare a catabolismului proteinelor și la o creștere a neoglu-

cogenezei : administrarea glucocorticoizilor (50, 207, 208, 381, 587, 589, 679), diabetul aloxanic (131, 589), inanțiia (50, 589), hipofizectomia (588) și o alimentație unilaterală hiperprotidică (79, 80). Constatări asemănătoare s-au făcut și în clinică, la bolnavii cu diabet zaharat (507) și tireotxicoză (485), prin determinarea activității transaminazice hepatice. Deplasarea metabolismului în favoarea proceselor anabolice, prin administrarea hormonului de creștere, a dus, în schimb, la o reducere a activității transaminazice (49, 50).

Vor fi necesare încă multe cercetări asupra echilibrului reacțiilor enzimaticice în celula sănătoasă și patologică și cu privire la concentrațiile substraturilor, pentru a putea demonstra că și în hepatită este vorba de o activare a reacțiilor de transaminare, ca expresie a unei deplasări a echilibrului metabolic, așa cum s-a discutat mai înainte.



Datele clinice și experimentale pe care le-am prezentat mai sus pot fi considerate ca o bază de discuție cu privire la relațiile dintre fermentii serici și de organ. Explicarea principiilor care guvernează eliberarea și pierderea apoproteinelor celulare proprii în plasmă se găsește de abia la începutul ei. În timp ce relațiile observate în cazul modificărilor de activitate serică determinate de cauze pur anoxemice (ocluzie arterială, de exemplu, după un infarct miocardic) pot fi cercetate și înțelese relativ ușor, în cazul proceselor infecțioase și în special al hepatitei, apar o serie de modificări ale metabolismului celular, care duc la o alterare a modelului enzimatic seric specific organului, îngreunând aprecierile noastre. Relațiile sînt complicate și devin greu de urmărit și datorită faptului că o apoproteină, care apare crescută în serul unei anumite boli, nu provine, adesea, numai dintr-un singur organ. Un colaps în cadrul unui infarct miocardic, de exemplu, poate duce la leziuni celulare anoxemice la nivelul ficatului și al musculaturii scheletice, care să modifice, apreciabil, tabloul enzimatic seric ; în stadiul preagonic al comei hepatice, constituția specifică a serului este nu rareori mascată de modelul enzimatic al musculaturii (623 a).

Am dori să rezumăm, în încheiere, factorii cei mai importanți care determină, pe baza cercetărilor și considerațiilor amintite, gradul eliberării fermentilor din celulă în plasmă, ducînd astfel la alterarea modelului enzimatic al acesteia din urmă :

1. Noxele, de cele mai diferite naturi, pot să determine tulburări ale metabolismului celular și modificări ale permeabilității de membrană, ducînd la ieșirea din celulă a apopro-

teinei ; procesul este posibil în prezența tuturor gradelor de alterare de permeabilitate, începînd cu leziuni reversibile, de scurtă durată, și terminînd cu moartea celulară.

2. Acești fermenți pot părăsi celula, în cazul lezării ei, cu viteze diferite, în determinarea cărora joacă, probabil, un rol dimensiunea și structura moleculelor, capacitatea de fixare și topografia celulară a enzimelor.

3. Boala de bază duce, prin modificarea ritmului de sinteză, activînd și inhibînd neoproducția enzimatică celulară, la o alterare a modelului enzimatic tipic pentru organ și contribuie, astfel, la tulburarea raportului enzimelor serice.

INFLUENȚA INACTIVĂRII INTRAVASCULARE ȘI A VITEZEI DE ELIMINARE ASUPRA ACTIVITĂȚII FERMENȚILOR SERICI

Este ușor de înțeles că activitatea serică actuală a unui ferment nu depinde numai de gradul eliberării din celulele lezate în torentul circulator, dar și, în aceeași măsură, de rapiditatea inactivării sale în plasmă, ca și de viteza de eliminare în spațiul extravascular. Activitatea serică a unei enzime va fi cu atît mai mare și valorile sale crescute cu atît mai mult timp evidențiabile, cu cît este mai redusă viteza de inactivare și cu cît este mai lentă eliminarea proteinei enzimatică din plasmă. Cunoașterea duratei de menținere a fermentilor în torentul circulator are de aceea o importanță esențială pentru aprecierea și utilizarea curbelor nivelului lor seric. Deosebirile în viteza de inactivare duc la o alterare a modelelor enzimatică tipice organelor. În cazul unei inactivări sau eliminări mai lente, nu putem aprecia valorile serice crescute drept o expresie a unei leziuni celulare evolutive, eliberarea fermentului în plasmă putînd dura deja de mai multe zile.

Nu avem încă la dispoziție, pînă în prezent, cifre exacte cu privire la durata persistenței plasmatice a enzimelor care ne interesează în această lucrare. Diverse cercetări experimentale și unele observații clinice, care vor fi discutate rezumativ în cele ce urmează, ne dau totuși o idee despre legile care guvernează schimbul enzimatic dintre spațiul intra- și extra-

celular și ne oferă primele indicii cu privire la timpul în care se situează momentele de eliminare a diferiților fermenți plasmatici.

Pe baza determinărilor enzimologice serice uzuale nu se poate preciza dacă reducerea activității este consecința unei *inactivări intravascular* sau dacă proteina enzimatică, în forma ei activă, este schimbată din spațiul intra- în cel extravascular și astfel eliminată din plasmă. Cercetări experimentale, prin care s-a putut pune în evidență o eliminare a proteinei enzimatic active, există numai pentru GOT (166). În cele ce urmează vom discuta, pentru simplificare, numai aspecte generale ale inactivării și ale gradului și vitezei eliminării privite separat; aceasta nu exclude posibilitatea ca scăderea activității să fie determinată, în unele cazuri, de ambele procese (eliminare și inactivare) sau ca fermenții izolați să ajungă din plasmă în spațiul extracelular, de abia după inactivarea lor completă. Unele date în această direcție au fost comunicate de către London și colab. (424); dependența observată de autori, la bolnavii cu neoplasm prostatic, între activitatea plasmatică a fosfatazei acide și temperatura corporală pledează pentru o inactivare termică intravasculară a acestui ferment.



Există în prezent și o serie de cercetări experimentale cu privire la problema *vitezei de eliminare* a fermenților plasmatici. Ele se referă la LDH (11, 135, 354, 766), GOT (11, 20, 166, 184, 185, 549, 623 b, 766), GPT (11, 20, 184, 549, 766), izocitricodehidrogenază (758), ornitincarbamiltransferază (549), DFAld (651, 652, 720), glutamodehidrogenază (16, 623 b), α -glicerofosfatdehidrogenază (16), alcooldehidrogenază (11), MDH (11) și la fosfataza alcalină (20, 136). Aceste cercetări au fost efectuate, în majoritatea cazurilor, cu preparate enzimatic purificate sau extracte brute de organ, injectate animalelor pe cale intravenoasă, după care s-au determinat, la intervale regulate, activitățile serice. În cazurile în care experimentul a fost prelungit suficient, pînă la normalizarea valorilor enzimatic (11, 135, 166, 185, 549), curbele sanguine au prezentat o desfășurare exponențială, bifazică (fig. 36): în prima fază, cu durata de cîteva ore, eliminarea este relativ rapidă; într-a doua perioadă se observă o reducere evident mai lentă a activității. Perioadele de înjumătățire a eliminării enzimelor, astfel stabilite, sînt în această ultimă fază cel puțin de două ori mai mari decît în prima perioadă și se încadrează, pentru fiecare ferment, într-o anumită ordine de mărime (11).

Aceste rezultate experimentale concordă cu o serie de aspecte paralele ale comportării altor proteine plasmatice marcate radioactiv (date din literatură la 11, 16), care prezintă, asemănător apoproteinelor, după injectare la animale, o scădere relativ rapidă a concentrației lor, în prima fază, în care substanța trece în spațiile limfatice. După ce s-a

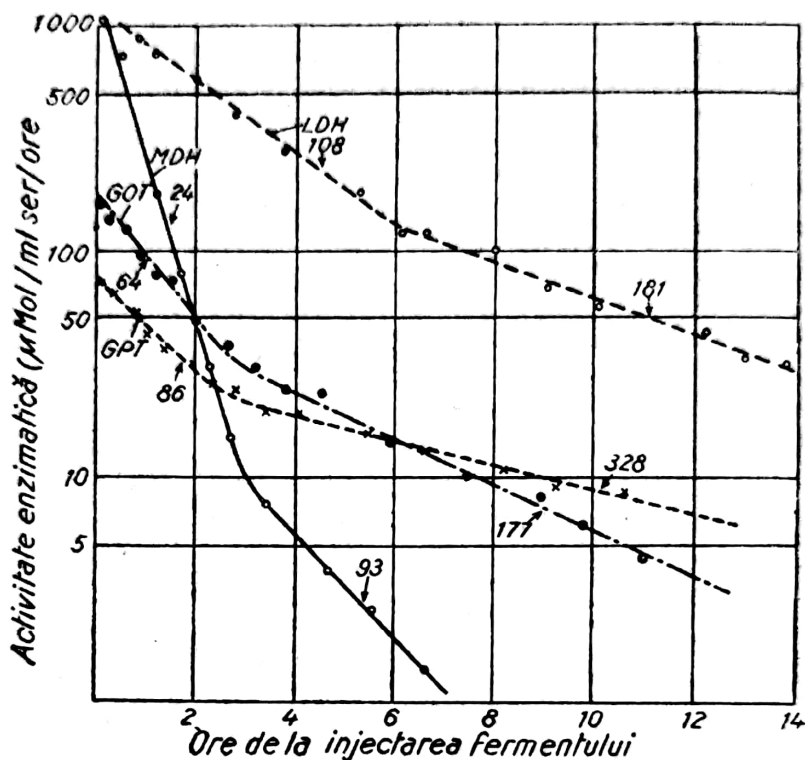


Fig. 36. — Curbele valorilor enzimatică serie obținute prin administrare intravenoasă de GOT și GPT din ficat, și de LDH și MDH, din mușchi scheletic la iepure.

Cercetarea a fost efectuată pe iepuri. Cifrele din apropierea curbei indică timpul de înjumătățire (în minute) a activității fermentului în faza respectivă (reprodus după 11).

stabilit un echilibru între spațiul de distribuție intra- și cel extravascular, începe o a doua fază, cu o reducere net încetinită a concentrației, al cărei timp de înjumătățire este determinat de importanța schimbului proteinic cu spațiul extravascular. Trecerea apoproteinei din torrentul circulator în spațiile limfatice a putut fi demonstrată, experimental, de către Dunn și colab. (166). După injectarea unei soluții concentrate de GOT, la ciini, se observă mai întâi o scădere rapidă a activității serice, cu creșterea enzimei în limfă; după circa 8 ore se stabilește un echilibru de concentrație între spațiile intra- și extravascular. Într-o a doua fază, valorile de activitate scad în ambele compartimente, cu o viteză oarecum egală, mult mai redusă în comparație cu aceea a primei faze.

Mărimea eliminării fermentului seric în prima fază poate fi deci considerată, prin analogie cu comportarea altor proteine plasmatic, drept o măsură pentru viteza schimbului protidic între spațiul intra- și cel extravascular, în timp ce perioadele de înjumătățire din a doua fază a eliminării stau în relație cu gradul schimbului apoproteinic în spațiul extravascular.

În ceea ce privește calcularea vitezei de eliminare a fermentilor serici la om, sîntem nevoiți să ne limităm la observații clinice dinamice, în care apar valori de activitate foarte ridicate și în care poate fi exclusă, în faza de reducere a activității serice, posibilitatea unei eliberări, în continuare, a fermentilor din organele afectate. Aceste condiții par a fi îndeplinite, cel puțin în parte, în intoxicația cu tetraclorură de carbon (vezi p. 92), întrucît în acest caz se produce o leziune unică, de scurtă durată, cu creștere maximă a nivelului enzimatic. În afară de aceasta, există studii experimentale care arată că variațiile serice ale celor două transaminaze, după administrarea tetraclorurii de carbon, se suprapun aproape perfect, în porțiunea descendentă a curbei lor, traseelor obținute prin injectarea unor preparate transaminazice (549).

Reducerea valorilor transaminazice a prezentat și în cazul observațiilor noastre clinice o evoluție bifazică, corespunzătoare datelor experimentale (14); perioada de înjumătățire ($T_{1/2}$) a atins în prima fază 12—14 ore, în timp ce în faza a II-a s-a observat o reducere mult mai înceată a valorilor GPT ($T_{1/2} = 78$ de ore), decît a celor GOT ($T_{1/2} = 57$ de ore). Valorile referitoare la eliminarea GOT corespund bine celor pe care le-am calculat din datele obținute de către Molander și colab. (466) la 2 intoxicații cu tetraclorură de carbon ($T_{1/2}$ în prima fază = 16 ore, în a II-a = 58 de ore). Pentru 1,6-difosfofructaldolază se poate calcula din datele lui Petersen (512), obținute într-un caz asemănător, o $T_{1/2}$ de aproximativ 60 de ore. Grönvall (237) stabilește pentru LDH, prin analiza curbelor sanguine la bolnavi de anemie pernicioasă, o $T_{1/2}$ de 72 de ore.

Perioadele de înjumătățire a eliminării fermentilor, calculate în modul arătat, trebuie privite, indiscutabil, numai drept cifre aproximative. Chiar dacă acceptăm însă limite de eroare considerabile, datele de mai sus duc la concluzia că eliminarea este un proces cu evoluție relativ lentă. Faptul

acesta este valabil, în primul rând, pentru toate bolile cu eliberare puternică și de durată a proteinelor enzimatice din celulele lezate, deoarece în acest caz calculul eliminării se face pe baza timpului de înjumătățire a celei de a doua faze, după stabilirea echilibrului de concentrații între spațiile intra- și extravasculare. Pentru GPT, de exemplu, în cazul unei $T_{1/2}$ de aproximativ 3 zile, sînt necesare circa 2 săptămîni pentru scăderea la normal a unei activități serice inițial de 30 de ori mai crescute. Eliminarea lentă a transaminazelor este, probabil, un factor esențial în menținerea nivelurilor enzimaticе înalte, pe care le pot prezenta bolnavii de ficat timp de mai multe săptămîni.

Vitezele de excreție diferite ale celor două transaminaze explică și cîteva alte constatări clinice. Analiza evoluției valorilor serice (fig. 36), după introducerea intravenoasă a proteinelor enzimatice (11), ca și aprecierea curbelor de activitate serică, obținute de diferiți autori după intoxicația experimentală cu tetraclorură de carbon (36, 93, 184, 185, 549), concordă prin aceea că valorile activității GOT și GPT scad într-o primă fază cu o viteză similară, pentru ca într-o a doua fază GPT să fie eliminată mult mai încet decît GOT. Scăderea întîrziată a valorilor GPT pare să fie unul dintre factorii care joacă un rol important în alterarea constelației serice transaminazice specifice ficatului ($GOT > GPT$), în hepatite. Evoluția curbelor enzimaticе serice după un infarct miocardic prezintă, de aceea, nu rareori o scădere relativ mai lentă a activității GPT, astfel încît traseele celor două transaminaze se întretaie adesea în porțiunea lor descendentă și GOT se normalizează mai rapid decît GPT.

Trebuie cercetat încă dacă aceste diferențe în ritmul de eliminare influențează și alți fermenti, în relațiile dintre ei și în aspectul curbelor lor serice. Este sugerat un ritm de eliminare diferit pentru α -glicerofosfatdehidrogenază, aldolază și alcooldehidrogenază, întrucît activitatea lor serică se modifică în hepatită într-un mod cu totul concordant, în timp ce concentrația lor hepatică scade, în proporții foarte variabile (626). Cercetările amintite, referitoare la eliminarea fermentilor serici, ne oferă unele indicii asupra evoluției în timp a schimbului enzimatic dintre spațiul intra- și extravascular.

În ceea ce privește soarta apoproteinei după părăsirea torentului circulator, experiențele menționate nu aduc nici o precizare. Nu se știe încă dacă și unde sînt catabolizați fermentii și sub ce formă sînt prelevați și reintegrați în metabolismul celular. Studiile de orientare ale lui d'Addabbo și Klaus (135), efectuate cu LDH marcată radioactiv, indică intervenția importantă a ficatului în degradarea proteinelor enzimaticе eliminate din sînge. Putem considera ca lămurită, în mare măsură, numai *excreția fermentilor prin rinichi în urină*

și prin ficat în bilă, asupra căreia ne vom opri, pe scurt, în cele ce urmează.

Bayliss (48) indică drept limită superioară a permeabilității filtrului renal pentru proteine o greutate moleculară de 70 000. Fermenții lanțurilor metabolice principale, care ne interesează în lucrarea de față, au însă o greutate moleculară mult mai mare; de aceea pare puțin probabilă posibilitatea trecerii acestora prin filtrul renal, fapt în concordanță și cu o serie de date experimentale. Ligatura ureterală crește activitatea serică a LDH, transaminazelor și aldolazei doar într-o proporție foarte redusă sau chiar nulă (501, 651, 737), curbele nivelurilor plasmatice obținute după introducerea intravenoasă a fermenților modificându-se foarte puțin după intervenție (166, 651). În urina iepurilor, cărora li s-a introdus intravenos apoproteină LDH în concentrație înaltă, activitatea fermentului nu crește (16), decât după reducerea irigației renale (341).

Împotriva unei excreții renale a fermenților serici pledează și cercetările clinice efectuate pînă în prezent (vezi p. 110). Urmele de apoproteină evidențiate cîteodată în urina indivizilor sănătoși din punct de vedere renal sînt eliberate, foarte probabil, în cadrul reînnoirii fiziologice a celulelor din căile urinare descendente sau rezultă din elementele figurate ale urinei (16). Același fenomen este valabil și pentru leucin-aminopeptidază (353).

Datele de care dispunem pînă în prezent fac puțin probabilă și excreția, într-o cantitate apreciabilă, a transaminazelor și LDH din plasmă în bilă, pe calea ficatului. S-au găsit, în unele cazuri, cifre ridicate de GOT (81, 119, 158, 411) și GPT (81) în bila veziculară; valorile de activitate variau însă apreciabil de la caz la caz, în funcție, probabil, de concentrarea diferită. Întrucît materialul cuprindea în special vezicule biliare îndepărtate operator, deci cu modificări inflamatoare sigure, datele amintite aduc puține indicii asupra căii de eliminare. Mai demonstrative sînt determinările de activitate în bila obținută prin tubaj duodenal (316) sau, după colecistectomie, pe calea unei fistule (411). În astfel de cazuri, valorile biliare ale transaminazelor și LDH se situează dedesubtul celor serice, rămînînd nemodificate chiar și în bolile cu activități serice în general crescute (316). În afară de aceasta nu s-au observat, în bila animalelor, creșteri de activitate enzimatică după introducerea intravenoasă a proteinelor LDH și GOT (16, 166).

Cercetări experimentale — bazate pe ligatura canalului coledoc (20, 85, 117, 119, 246, 431 a, 600, 689) sau pe administrarea de α -naftilizotiocianat (471), substanță care realizează un sindrom obstructiv intrahepatic — au demonstrat că ridicarea nivelului activității enzimactice serice este, ca și în icterul mecanic clinic, consecința exclusivă sau predominantă a colostazei determinate de leziunile hepatocelulare. Aceste modificări nu apar numai prin tulburarea funcției de excreție. Creșterea relativ redusă a dehidrogenazelor în comparație cu transaminazele ar putea fi atribuită modificărilor constelației enzimactice hepatice, consecutive retenției biliare; Schwartzmann și colab. (641 a) au observat, la bolnavi cu ictere mecanice extrahepatice, o scădere a activității dehidrogenazice a ficatului, în timp ce transaminazele și ornitincarbamiltransferaza se mențin în limite normale. Sinteza intrahepatică a fosfatazei alcaline pare chiar stimulată prin colostază; Polin și colab. (532 a) au observat, după ligatura la câine a unei căi biliare importante, o creștere netă a acestui ferment nu numai în ser și în bilă, dar și în hepatocite, în special în zonele cu stază, deservite de ramura ligaturată.

În patogenia modificărilor enzimactice serice din icterul mecanic par să joace un rol important, după datele de mai sus, în special doi factori :

1. modificările modelului enzimatic hepatic, determinate de colostază ;

2. necrozele celulare, respectiv tulburările de permeabilitate a membranei hepatocelulare.

Tulburarea excreției biliare intervine, probabil, numai în creșterea valorilor serice ale leucinaminopeptidazei, observată în icterul mecanic (353).

REZUMAT

Determinarea în ser a fermentilor a câștigat, în ultimul deceniu, o importanță tot mai mare în diagnosticul bolilor interne. S-a arătat astfel că în cele mai diferite boli și leziuni apar tulburări ale permeabilității de membrană, care duc la eliberarea în torentul circulator a fermentilor proprii celulei. Orice creștere a unei enzime serice indică, deci, prezența unei leziuni celulare. Întrucît majoritatea fermentilor cu activitate serică intră în echipamentul de bază al tuturor celulelor organismului, nu este posibilă, de obicei, precizarea localizării procesului într-un anumit organ sau țesut, pe baza unor modificări enzimatică obținute la patul bolnavului. Modalități diagnostice mai sensibile și mai specifice ne sînt oferite de determinarea paralelă a mai multor fermenti, întrucît s-a arătat că diversele activități enzimatică variază în măsuri diferite, în funcție de tipul, localizarea și gravitatea bolii de bază. Deosebit de avantajoasă pentru rezolvarea unui mare număr de probleme diagnostice și cu dificultăți tehnice relativ reduse s-a dovedit dozarea paralelă a LDHS, GOTS și GPTS.

Referitor la acești 3 fermenti, vom mai prezenta încă o dată, schematic¹, datele principale din toate bolile, în care determinarea activității lor are o importanță diagnostică. Limitele variației activităților enzimatică, în unele din aceste afecțiuni, reies, orientativ, din fig. 37. Vom indica pe scurt și cazurile în care determinarea suplimentară a unui alt ferment seric este utilă pentru diagnostic.

¹ Pentru a ușura lectura acestor noțiuni, cu mare valoare practică, credem utilă înșiruirea lor sub forma unei scheme (*Nota trad.*).

Infarctul miocardic

Constelație serică : LDHS > GOTS > GPTS

• LDHS și GOTS sînt crescute în circa 97% din cazuri, iar GPTS la aproximativ 60% din bolnavi ;

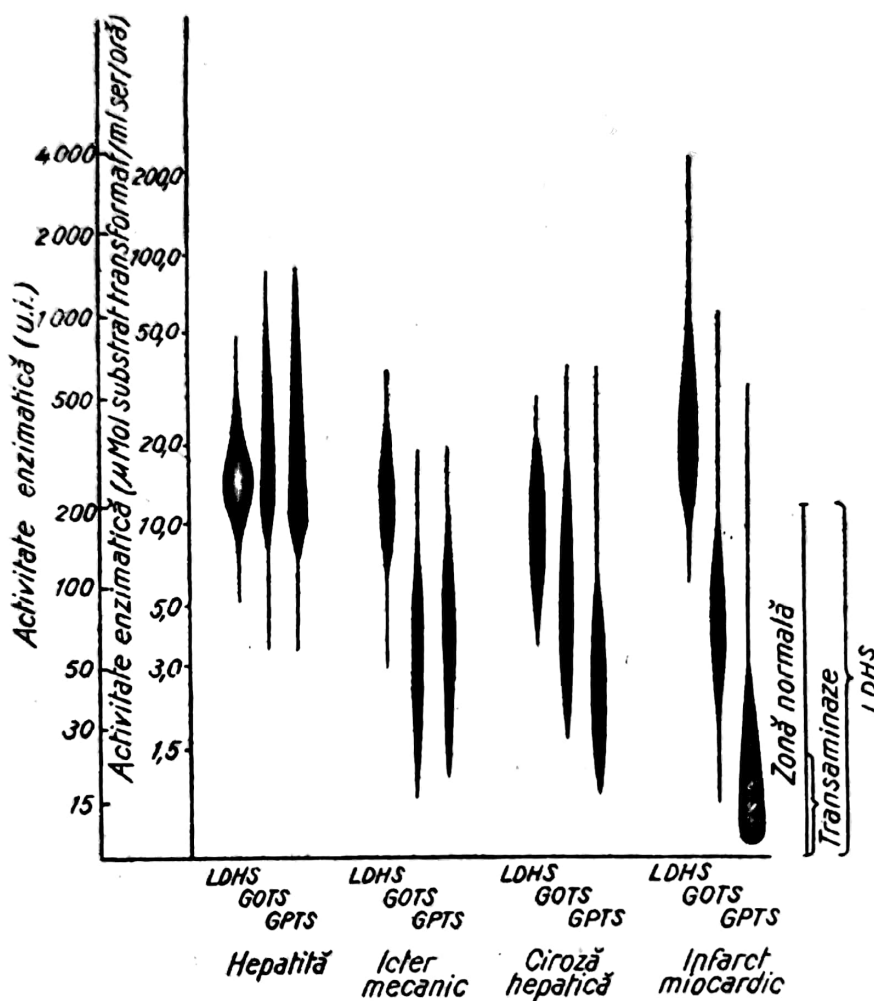


Fig. 37. — Limitele dispersiei valorilor activității LDHS, GOTS și GPTS, în unele boli în care datele enzimatice au importanță diagnostică.

Lărgimea coloanei corespunde, aproximativ, distribuției procentuale a valorilor serice în diferitele zone de activitate. Pentru a permite o prezentare de ansamblu, am utilizat o scară logaritmică.

- valorile maxime sînt atinse în 2—3 zile de la accident, pentru LDHS, sau în 1—2 zile, pentru transaminaze ;
- normalizarea cifrelor LDHS se produce în 6—10 zile, iar a transaminazelor serice, în 4—6 zile ;

- nivelurile înalte au un prognostic nefavorabil ;
- un raport transaminazic scăzut ($GOTS/GPTS < 2,0$) sau inversat ($GPTS > GOTS$) indică o leziune hepatică (acută, determinată de staza și hipoxemia din infarct, sau evoluind independent, ca boală de însoțire) ;
- condiția esențială a aprecierii diagnostice a valorilor enzimactice o constituie repetarea examenelor în primele 3—4 zile de la presupusul accident ;
- este utilă și determinarea complementară a activității creatinfosfokinazei (CFK), întrucât acest ferment crește în ser numai după leziunile musculare ; vârful maxim al CFK este atins în 24 de ore, normalizarea valorilor sale observându-se după 3—4 zile ;
- testul de adsorbție celulozică reține peste 75% din LDHS.

Embolia pulmonară

Constelație serică : LDHS > GPTS > GOTS

- modificări de activitate, în special ale transaminazelor, pot fi puse în evidență numai în emboliile severe cu insuficiență dreaptă acută și colaps circulator ; LDHS reacționează mai sensibil decât transaminazele, iar GPTS depășește, de obicei, spre deosebire de infarct, nivelul GOTS ;
- maximul creșterii se situează în zilele a 4-a—a 5-a de la accident, așadar cu 2—3 zile mai târziu decât în cazul infarctului miocardic ;
- valori normale de activitate, observate în primele 3—4 zile după un acces dureros toracic acut, pledează pentru o embolie pulmonară și împotriva unui infarct miocardic !

Hepatita epidemică

Constelație serică : GPTS > GOTS > LDHS

- valori GPTS depășind de 20 de ori limitele normale sînt practic patognomonice pentru o hepatită, cifre asemănătoare observându-se numai extrem de rar în intoxicații și insuficiența cardiacă dreaptă acută ;

- în circa 20% din cazurile de hepatită, $GOTS > GPTS$ (în primul rând în hepatita de inoculare și în formele cu evoluție cronic-recidivantă);

- în hepatita anicterică se observă, de asemenea, valori transaminazice serice ridicate;

- la debutul bolii și al recidivelor, creșterea transaminazelor precedă apariția hiperbilirubinemiei;

- în formele colostatice pot apărea creșteri transaminazice moderate (sub de 10 ori cifrele normale);

- revenirea la normal a fermenților se realizează, în hepatita necomplicată, în 1—4 săptămâni; o creștere persistentă, timp de mai multe săptămâni, a valorilor transaminazice, chiar și într-un grad redus, indică evolutivitatea procesului hepatic și are un prognostic nefavorabil; normalizarea valorilor de activitate după o hepatită nu exclude, cu certitudine, pericolul trecerii într-o afecțiune hepatică cronică;

- un nivel GPTS înalt este în mare măsură specific pentru o leziune hepatică primitivă sau secundară;

- sorbitdehidrogenaza și 1-fosfofructaldolaza sînt enzime hepatice strict specifice, dar mai puțin sensibile decît GPTS.

Hepatita cronică și ciroza hepatică

Constelație serică : LDHS > GOTS > GPTS

- în procesele stabilizate apar, adesea, valori de activitate normale;

- în episoadele de distrofie acută se observă creșteri ale transaminazelor, care nu ating niciodată cifrele din hepatita acută;

- în hepatita cronică și în fazele incipiente ale cirozei se găsesc mai frecvent niveluri înalte (cîteodată $GPTS > GOTS$), decît în fazele terminale ale bolii;

- Valorile enzimatic depășesc, rareori, de 20 de ori limitele normale.

Icterul mecanic

Constelație serică : LDHS > GPTS > GOTS

- în colecistita acută se observă, ocazional, o creștere, de scurtă durată, a GPTS, pînă la de 10—20 de ori cifrele normale;

- în icterul obstructiv, fără semne inflamatoare pronunțate, GPTS nu depășește, de obicei, de 10 ori cifrele normale ;
- creșterea GOTS este, de obicei, mai puțin pronunțată, iar LDHS depășește aproape întotdeauna transaminazele ;
- în colicile biliare fără icter apar, în unele cazuri, valori transaminazice ușor crescute ;
- nu există deosebiri, utilizabile diagnostic, între aspectele enzimactice din obstrucția benignă și cea malignă ;
- pentru diagnosticul diferențial dintre hepatită și icter mecanic, este mai adecvată determinarea GPTS :
 - valori depășind de 20 de ori normalul se observă, aproape exclusiv, în hepatita acută ;
 - valori între 10 și 20 de ori limitele normale apar în cazurile de hepatită fugace și în fazele de retrocedare, rareori în afecțiunile biliare cu semne de inflamație acută ;
 - valori mai mici decât de 10 ori normalul se întâlnesc în majoritatea cazurilor de icter mecanic, dar și în sindromul obstructiv intrahepatic sau în hepatita în retrocedare ;
- pot fi determinate, suplimentar, fosfataza alcalină sau leucinaminopeptidaza (valori mai înalte în icterul mecanic, decât în hepatită).

Pancreatita

Constelație serică : LDHS > GPTS > GOTS

- în pancreatita acută apar modificări enzimactice similare celor din colecistita acută ;
- valoarea diagnostică a transaminazelor este redusă ;
- importanța determinării amilazei este indiscutabilă ;
- în pancreatita cronică nu apar modificări în activitatea transaminazelor.

Hemopatii

Constelație serică : LDHS > GOTS > GPTS

- prezintă interes numai LDHS ;
- în anemia pernicioasă, cu semne pronunțate de decompensare, valorile depășesc de 10 ori limitele normale ;
- în anemia hemolitică și în mieloza cronică, activitatea LDHS ajunge până la de 7 ori limitele normale ;

- în alte forme de leucemie și în boala Biermer, sub tratament, apar creșteri mai puțin evidente ale LDHS ;
- nu apar modificări utilizabile diagnostic ale transaminazelor.

Neoplazii

Constelație serică : LDHS > GOTS > GPTS

- LDHS crește în aproximativ 30—60% din cazuri ;
- orice ridicare peste dublul normalului, inexplicabilă printr-un infarct miocardic, un icter, un șoc sau o boală de sînge, ridică suspiciunea unei afecțiuni neoplazice !
- cu cît este mai extins procesul patologic, cu atît este mai mare procentajul cazurilor cu nivel LDHS crescut ;
- în metastazele hepatice valorile LDHS sînt foarte ridicate (depășind uneori de 10 ori normalul), fenomen însă inconstant ;
- în metastazele hepatice cresc adesea și transaminazele (de 5—10 ori peste limitele normale), activitatea lor nemodificată neexcluzînd însă, cu certitudine, prezența acestei complicații (raportul GOTS/GPTS este, de obicei, supraunitar) ;
- în neoplasmelor fără participare hepatică apar, cîteodată, valori transaminazice ușor crescute (de 2—3 ori peste normal).

BIBLIOGRAFIE

1. ACKERMANN J., G. LANGE, H. BOSER — Über das Verhalten von Enzymen bei spezifischen pulmonalen Erkrankungen. *Tuberk. Arzt.*, 16 (1962), 295.
1. a. ADAMS P., E. M. JACOBY — Serum transaminase activity in dissecting aneurysm of the aorta, *Brit. med. J.*, 1960, II, 1131.
2. ADELSTEIN S. J., T. L. COOMBS, B. L. VALLEE — Metalloenzymes and myocardial infarction. 1. The relation between serum copper and ceruloplasmin and its catalytic activity, *New Engl. J. Med.*, 255 (1956), 105.
2. a. AEBI U., R. RICHTERICH, H. STILLHART, J. P. COLOMBO, E. ROSSI — Serumenzyme bei der Muskeldystrophie im Kindesalter, *Helv. paediat. Acta*, 16 (1961), 543.
3. AGRESS C. M. — Evaluation of transaminase test, *Amer. J. Cardiol.*, 3 (1959), 74.
4. AGRESS C. M., H. F. GLASSNER, M. J. BINDER — Serum transaminase levels in experimental pericardial injury, *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 92 (1956), 826.
5. AGRESS C. M., H. F. GLASSNER, H. I. JACOBS — Serum transaminase levels in experimental pulmonary infarction, *Circulat. Res.*, 4 (1956), 220.
6. AGRESS C. M., H. I. JACOBS, H. F. GLASSNER, M. A. LEDERER, W. G. CLARK, F. WRÓBLEWSKI, A. KARMEN, J. S. LADUE — Serum transaminase levels in experimental myocardial infarction, *Circulation*, 11 (1955), 711.
7. AGRESS C. M., J. C. KIM — Evaluation of enzyme tests in the diagnosis of heart disease, *Amer. J. Cardiol.*, 6 (1960) 641.
8. ALLGÉN L., S. IZIKOWITZ, B. NAUCKHOFF, I. ORDELL, I. SALUM — Serum diphosphopyridine nucleotide linked enzymes in delirium tremens and allied conditions, *Science*, 128 (1958), 304.
9. ALSTON J. M., J. C. BROOM — Leptospirosis in man and animal, E. S. Livingstone Ltd. Edinburg, London, 1958.
10. AMELUNG D. — Das Verhalten der Serumfermente bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose des Ikterus, Tezä, Düsseldorf, 1959.
11. AMELUNG D. — Untersuchungen zur Grösse der Eliminationsgeschwindigkeit von Fermenten aus dem Kaninchenserum, *Z. phys. Chem.*, 318 (1960), 219.

12. AMELUNG D. — Serum-Ferment-Bestimmungen bei perniziöser Anämie, *Dtsch. med. Wschr.*, 85 (1960), 1 629.
13. AMELUNG D. — Die Heterogenität von Fermenten in den Organen und im Serum, *Dtsch. med. Wschr.*, 86 (1961), 731.
14. AMELUNG D. — Die Bedeutung der Eliminationsgeschwindigkeit für die Beurteilung von Änderungen der Enzym-Aktivität im Serum. *Europ. Symp. med. Enzymol. Milano* — edit. Karger, Basel-New York, 1960 — 1961, p. 449.
15. AMELUNG D., H. D. HORN — Fermentaktivitätsbestimmungen im Serum beim Herzinfarkt, *Dtsch. med. Wschr.*, 81 (1956), 1 701.
16. AMELUNG D., H. D. HÖRN, E. SCHRÖDER — klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Fermentelimination aus dem Serum, *Klin. Wschr.*, 36 (1958), 963.
17. ANKER H. S. — The biosynthesis of plasma proteins, in „The plasma proteins“, vol. II, Academic Press, New York, 1960.
18. ANTOPOL W., A. SCHIFRIN, L. TUCHMAN — Decreased cholinesterase activity of serum in jaundice and in biliary disease, *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 38 (1938), 363.
19. AQUILINA J. T., W. E. FARNSWORTH — Alteration of serum enzymes in clinical myocardial infarction, *Amer. Heart. J.*, 59 (1960), 166.
20. ARONSEN K. F. — Liver function studies during and after complete extra-hepatic biliary obstruction in the dog, *Acta chir. scand.*, 1961, Suppl., 275.
21. ARST H. E., R. T. MANNING, M. DELP — Serum leucine aminopeptidase activity: findings in carcinoma of the pancreas, pregnancy and other disorders, *Amer. J. med. Sci.*, 238 (1959), 598.
22. ASPALL J. E. — Transaminase activity after experimental hypoxia in rabbits, *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 12 (1960), 239.
23. AUGUSTINSSON K. B., K. ERNE — The heterogeneity of serum glutamic-oxalacetic transaminase of certain mammalian species, *Experientia (Basel)*, 17 (1961), 396.
24. AYRES P. R., T. B. WILLIARD — Serum glutamic oxalacetic transaminase levels in 266 surgical patients, *Ann. intern. Med.*, 52 (1960), 1 279.
25. BABCOCK M. J. — Serum glutamic-oxalacetic transaminase activity of vitamin B₆-deficient rats, *J. Nutr.*, 67 (1959), 205.
26. BABCOCK M. J., M. BRUSH, E. SOSTMAN — Evaluation of vitamin B₆ nutrition, *J. Nutr.*, 70 (1960), 369.
27. BADEN H., H. ENGBERG, K. IVERSEN, T. JAGT — Vaerdien af serum-glutaminsyreoxalæddikesyre-transaminase ved diagnosen af levermetastaser, *Nord. Med.*, 63 (1960), 211.
28. BADEN H., H. ENGBERG, K. IVERSEN, T. JAGT — Value of serum glutamic oxalacetic transaminase in detecting subclinical liver metastases, *Arch. Surg.*, 81 (1960), 608.
29. BAER H., S. G. BLOUNT — The response of the serum glutamic oxalacetic transaminase to open-heart operation, *Amer. Heart. J.*, 60 (1960), 867.

Tolbutamida, icter prin, 90
 Toracotomie, 51
 Toxice metabolice, 155
 Transaminaza glutamooxalacetică (GOT), 12
 — în bolile ficatului, 12
 — glutamopiruvică (GPT), 12
 — în bolile ficatului, 12
 Transaminaze, activitatea la nivelul ficatului, 158
 Transaminazic, raportul, 17
 — — în ciroza hepatică, 87
 — — embolia pulmonară, 48
 — — hepatita cronică-recidivantă, 71, 87
 — — — epidemică, 84, 86
 — — — icter clorpromazinic, 89
 — — — infarct miocardic, 40
 — — — intoxicația cu alcool, 91
 — — — metastaze hepatice, 131
 — — — mononucleoză, 116
 — — — pancreatite, 107
 — — semnificația diagnostică, 84
 Transketolaza, 24, 53
 — în hepatite, 53
 — — infarct miocardic, 24
 Triozofosfatizomeraza, 24
 — în infarct miocardic, 24

— — tuberculoza pulmonară, 120
 Transferul enzimelor din organe în plasmă, 153
 Tromboze, 45
 Tuberculoza pulmonară, 120
 Tulburări de permeabilitate a celulei neoplazice, 155
 — — — hepatocitului, 77

U

Urină, activitatea enzimatică în, 110, 165
 Unitate Amelung-Horn, 16, 21
 — Bücher, 16, 21
 — internațională, 16, 21
 — Wróblewski (u. W.), 16, 21,

V

Vitamina B₆ activată, 14
 — B₁₂, 123
 Viteza de eliminare a fermentilor, 162
 — inactivare a fermentilor, 161
 Warburg, 11
 Wróblewski, unitatea, 16, 21

X

Xantinoxidaza, 92

Redactor responsabil: dr. Oprian Ovidiu
 Tehnoredactor: Afilipoaiei Elena

*Data la cules: 05.02.1965. Bun de tipar: 15.04.1965.
 Apărut: 1965. Tiraj: 5000 + 120 ex. broșate. Hîrtie: semivelină de 80 g/m² 610×860/16. Coli editoriale: 14.60. Coli de tipar: 14.5. A.: 1000/1965. C. Z. pentru bibliotecile mari: 616.153.1—07:616. C.Z. pentru bibliotecile mici: 616—07.*

Întreprinderea poligrafică „Informația” str. Brezoianu 23—25 București R.P.R., comanda 623.